

肠道菌群代谢产物抑制结直肠癌的研究进展

刘成成 张彦 姜霞* 李中信 赵增仁

(河北医科大学第一医院普外科, 河北省大肠癌精准诊断与治疗重点实验室 河北石家庄 050031)

摘要: 结直肠癌是全球高发的恶性肿瘤之一。研究显示, 肠道菌群及其代谢产物与结直肠癌的发生发展息息相关。在消化道中结直肠拥有数量和丰度最多的细菌, 用于维持宿主肠道生态平衡、参与营养物质代谢及疾病进展等。近些年的研究发现肠道菌群的代谢产物, 如短链脂肪酸、熊去氧胆酸、胞外多糖、 β -半乳糖苷酶等, 通过不同的分子机制抑制结直肠癌的发生发展。目前较少见到肠道菌群代谢产物与结直肠癌的综述, 因此本文整理总结了代表性代谢产物对结直肠癌的抑制作用及分子机制。

关键词: 结直肠癌; 短链脂肪酸; 熊去氧胆酸; 胞外多糖; β -半乳糖苷酶

Research progress in inhibition of colorectal cancer by intestinal microflora metabolites

Liu Chengcheng, Zhang Yan, Jiang Xia*, Li Zhongxin, Zhao Zengren

Department of General Surgery, Hebei Key Laboratory of Colorectal Cancer Precision Diagnosis and Treatment, The First Hospital of Hebei Medical University

Corresponding author: Jiang Xia, jiangxia0925@hebm.u.edu.cn, The First Hospital of Hebei Medical University, No.89 Donggang Road, Shijiazhuang, 050031, Hebei, China.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82203623) and the National Natural Science Foundation of Hebei Province of China (H2021206306)

Abstract:

Colorectal cancer is one of the malignant tumors with high incidence rate in the world. Many studies have shown that intestinal flora and its metabolites are closely related to the occurrence and development of colorectal cancer. The colonrectum have the largest number and highest abundance of bacteria in the digestive tract, which are used to maintain the host intestinal ecological balance and participate in the metabolism of nutrients and disease progression. Recent researchs have found that the metabolites of intestinal flora, such as short-chain fatty acids, ursodeoxycholic acids, exopolysaccharide and β -galactosidase, inhibit the occurrence and development of colorectal cancer through different molecular mechanisms. At present, there are few reviews on the relationship between intestinal microflora metabolites and colorectal cancer. Therefore, this article summarized the inhibition effects and molecular mechanism of representative metabolites on colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer; Short-chain fatty acids; Ursodeoxycholic acids; Exopolysaccharide; β -galactosidase

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种发病年轻化的恶性肿瘤, 也是与肠道菌群联系最为密切的恶性肿瘤。成年人肠道有 1000 余种细菌, 总数量达 30 万亿以上, 总重量约为 1.5kg^[1], 且存活于结直肠中的细菌无论丰度还是数量均为消化道中最高^[2]。这些肠道菌群及其代谢产物与人体肠道微生态平衡、消化吸收、能量代谢、肠上皮细胞的修复、肠道屏障功能和疾病发生等关系密切^[3]。近年研究表明, 肠道菌群代谢产物参与结直肠癌的发生发展, 其中短链脂肪酸、 β -半乳糖苷酶、熊去氧胆酸、胞外多糖、吲哚类、硫化氢、一氧化氮等代谢产物能抑制 CRC 的发生或发展。本文对上述抑癌代谢产物在 CRC 中的作用机制进行综述。

一、肠道菌群代谢产物抑制 CRC 的机制

(一) 短链脂肪酸

1 肠道菌群与短链脂肪酸代谢

短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是由肠道菌群分解未消化吸收的碳水化合物(膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等)和少量蛋白质以及氨基酸发酵而产生的不大于 6 个碳原子的有机脂肪酸, 是肠道重要的代谢产物之一^[4]。在结肠中, SCFAs 主要是由乙酸、丙酸(propanoic acid)和丁酸(butyric acid, BT)组成, 占有 SCFAs 的 90% 左右, 三者比例通常为 3 : 1 : 1^[5], 这三种短链脂肪酸通常也是结肠上皮细胞的主要能量来源之一^[6]。在肠道中, 乙酸和丙酸主要由拟杆菌产生, 通过门静脉进入肝脏, 但乙酸只有少部分留在肝组织, 大部分释放入体循环, 运输到各组织。BT 主要由厚壁菌门特别是梭菌发酵产生, 在结肠中达到最高水平, 是肠道的主要能源物质。肠道内的 pH、温度、气体产生、宿主自身免疫状态、饮食情况以及肠道微生物的种类和数量都会影响 SCFAs 的生成^[7,8]。

2. SCFAs 与 CRC

在表观遗传学方面, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,

HDAC使组蛋白去乙酰化, 基因转录受到抑制, 在CRC中高表达, 可加速细胞增殖、生长以及抑制细胞的凋亡^[9]。研究发现, SCFAs作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi), 特别是丙酸、BT可诱导组蛋白高度乙酰化, 进而介导CRC细胞生长停滞、诱导分化和凋亡^[10]; 并产生转录和开放活性更高的染色质, 促进细胞凋亡和细胞周期阻滞的特定基因的转录^[11]。在CRC细胞中, BT可降低在其氧化过程中有重要作用的短链酰基辅酶a脱氢酶(Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, SCAD)表达水平, 且BT作为HDACi, 可抑制大多数HDACs表达特别是HDAC1, 降低SCAD在CRC中的表达水平, 从而减缓自身的代谢, 降低CRC细胞增殖并诱导其凋亡^[12]。研究发现, BT除了可以通过负反馈性调节自身代谢外, 抑制CRC的机制还包括: 增加p21 (WAF1)基因表达, 诱导G1 细胞周期阻滞^[13]; 介导Sp1 的乙酰化, 降低Sp1 与p21 和BAK启动子结合的能力, 实现G2 / M阻滞, 促进凋亡^[14]; BT作为HDACi, 通过抑制Wnt信号通路, 进而抑制CRC的增殖和转移^[15]。同时乙酸和丙酸具有促进肠道蠕动和消化、维持肠道菌群稳态和改善机体免疫的作用, 对于糖脂代谢也有一定影响, 可作为糖原底物抑制脂肪合成, 增加胰岛素敏感性, 但其机制仍需进一步探索^[16]。

在免疫方面, 宿主免疫系统主要通过激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)或HDACi来识别肠道细菌代谢物, 从而影响宿主的免疫反应^[17]。乙酸可促进中性粒细胞向炎症部位聚集, 并通过GPR43 的方式提高固有淋巴细胞3群(group 3 innate lymphoid cell, ILC3)以及IL-22 在ILC3 中的数量, 增加T细胞依赖性免疫球蛋白A (IgA)的产生, 进而阻止有潜在危害的细菌定植^[18]。丙酸通过GPR43 途径促进结肠ILC3 的功能, 通过AKT和STAT3 信号通路提高ILC3 来源的IL-22, 以保护肠道上皮的功能完整性^[19]。BT以GPR41 依赖的方式加速ILC3 和CD4⁺ T细胞产生IL-22, 有助于维持肠道稳态。且BT可作为HDACi调节巨噬细胞功能, 进而减少NO、IL-12、IL-6 等促炎介质的产生, 并诱导自然杀伤T细胞、Treg细胞^[20]和Th17 细胞分化, 从而减少Treg细胞和IL-10, 增加IL-17 分泌, 通过改善宿主免疫应答达到抗肿瘤的作用^{[21][22]}。

(二) 次级胆汁酸

1. 肠道菌群与熊去氧胆酸代谢

胆汁酸(bile acid, BA)是胆固醇在肝脏内合成, 经过修饰后被分泌到肠道中, 由肠道菌群再次转化为次级 BAs, 包括石胆酸(lithocholic acid, LCA)、去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 大部分胆汁酸在回肠末端被重吸收, 通过门静脉系统回收到肝脏^{[23][24]}。在正常生理条件下, 人体内UDCA 的含量非常少, 只占总胆汁的不足 4%^[25], 大部分是由 DCA 被富含胆盐水解酶的厚壁菌门(30%)、拟杆菌门(14.4%)和放线菌门(8.9%)等菌群转化而来, 主要包含梭状芽胞杆菌、拟杆菌、乳酸菌、双歧杆菌和肠球菌^{[26][27][28][29]}。

2. UDCA 与 CRC

与疏水性 DCA 不同, UDCA 属于亲水性胆汁酸, 是一种细胞保护剂^[30]。据研究表明 UDCA 可以发挥抑制 DCA 的促癌作用。UDCA 可抑制 DCA 诱导的细胞凋亡^[31]和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及相关的 ras/mek/erk 通路, 进而抑制转录因子 AP-1(一种由原癌基因组成的转录因子, 与细胞增殖、分化和凋亡有关)的 DNA 结合和转激活性^[32]。

UDCA 可诱导细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/ERK2)持续过度磷酸化^[33], 抑制了 EGFR 的促增殖作用, 阻碍细胞从 G1 期进入 S 期, 使得 G0/G1 期的细胞比例增加, S 期细胞比例减少, 降低细胞增殖速率, 通过抑制细胞周期达到抑制 CRC 细胞增殖的作用^[34]。

G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5), 分布于全身, 尤其是胃肠道^[35], 研究表明 UDCA 可通过激活 TGR5 增加 cAMP/PKA 信号通路的表达, 进而降低 RhoA 的活性, 抑制 YAP 信号通路。已有越来越多证据表明 YAP 信号通路可促进肿瘤的生长, UDCA 作为 TGR5 的受体激动剂, 激活 TGR5-cAMP-PKA 轴来抑制 YAP 信号通路, 以实现 CRC 细胞增殖控制和凋亡诱导^{[36][37]}。

(三) 胞外多糖

1. 肠道菌群与胞外多糖代谢

胞外多糖(exopolysaccharide, EPS)是革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌在生长代谢过程中合成并分泌到细胞壁外及周围的长链多糖类大分子物质^[38], 主要包括黏液多糖和杂型多糖, 在维护肠道屏障功能上发挥着重要作用^[39]。在人体肠道中, EPS 可由乳酸菌和双歧杆菌等菌群利用单糖和寡糖通过糖基转移酶等合成, 其合成途径有胞内合成和胞外合成两种方式。EPS 在体内的生物合成受多种因素的影响, 如饮食、肠道菌群的种类和数量、肠道内的 pH、温度、气体含量、抗生素的使用与否等^[40]。

2. EPS 与 CRC

研究表明, EPS 对 CRC 增殖的抑制作用与细胞周期阻滞和促细胞凋亡有关。EPS 作用 CRC 细胞后, 阻滞了细胞 G1 期向 S 期转变, 使 G0/G1 期的比例显著增加, G2 期和 S 期的比例显著降低, 而且细胞核形态发生一系列变化, 凋亡小体形成。EPS 对 CRC 细胞增殖的抑制作用呈现出剂量依赖性, 在较高浓度时, 抑制效果更显著^[41]。

EPS 可能通过以下途径实现对 CRC 细胞的增殖抑制和促进凋亡: ① 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)是一种核激素受体, 已有报道称, PPAR- γ 可以促进正常结肠上皮细胞分化成熟, 使 CRC 细胞在 G1 期阻滞并诱导肿瘤细胞分化和凋亡^[42]。EPS 可通过提高 PPAR- γ 的表达, 抑制 CRC 细胞的生长并促进其凋亡^[43]。② EPS 能激活凋亡蛋白 caspase-3, 起到抑癌作用^[44]。当细胞 DNA 受到损伤

或遭到破坏时, EPS 的存在增加了 caspase-3 的表达并激活了 caspase-3 的主要底物多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP), 从而加速了受损细胞的凋亡^{[45][46]}。

在免疫方面研究表明, EPS 可促进巨噬细胞的生长, 并通过 toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)刺激树突状细胞等抗原提呈细胞, 增强人体细胞免疫, 抑制 CRC 的增殖生长, 且这种现象呈现剂量依赖性^[47]。

研究报道, EPS 有一定程度的抗毒物和肠道修复功能, 可降低 4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide, 4-NQO)对肠上皮细胞的毒性, 修复被 4-NQO 损伤的细胞^[48]。另外研究发现, EPS 有较强的抗氧化能力, 改善丙二醛水平和抗氧化酶活性, 平衡肠道的抗氧化机制, 维持其功能完整性^[49]。

(四) 酶类与蛋白质

1. 肠道菌群与 β -半乳糖苷酶代谢

目前对于肠道菌群的蛋白类代谢产物与 CRC 研究较多的便是 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase), 它是水解含有半乳糖苷键物质的一类酶。 β -半乳糖苷酶是肠道细菌, 包括有双歧杆菌、乳杆菌和嗜热链球菌等益生菌在代谢中生成的重要的酶之一^[50]。嗜热链球菌还可通过分泌 β -半乳糖苷酶增加肠道双歧杆菌和乳酸菌等益生菌的丰度, 有利于维持肠道微生态的平衡^[51]。越来越有研究表明, β -半乳糖苷酶可抑制结直肠癌细胞增殖, 降低集落形成, 促进结直肠癌细胞凋亡^[52]。

2. β -半乳糖苷酶与 CRC

人工培养的嗜热链球菌可以在较短时间内分泌 β -半乳糖苷酶^[53], 与其他肠道菌群不同, 嗜热乳杆菌分泌的 β -半乳糖苷酶, 可催化乳糖分解为葡萄糖和半乳糖, 但不进行发酵^[54]。在结肠肿瘤动物模型中, β -半乳糖苷酶分解产生的半乳糖抑制了 CRC 细胞中 Hippo-YAP 信号通路和 Warburg 代谢类型^[55]。Hippo-YAP 信号通路是一种致癌途径^[56], 在体内受细胞内代谢状态的调节^[57]。半乳糖能拮抗 CRC 细胞对葡萄糖摄取, 并产生代谢应激, 表现为 CRC 细胞中 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)和乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)磷酸化增加, 并诱导 YAP 磷酸化, 使 YAP 保留在细胞质中, 进而诱导肿瘤细胞凋亡^[58]。在 CRC 中, 由于存在 Warburg 效应, 细胞更倾向于利用葡萄糖代谢产生能量, 半乳糖使 CRC 细胞中有氧糖酵解的限速酶己糖激酶-2 显著下调, 进一步加强了葡萄糖代谢的抑制, 抑制了 Warburg 代谢, 使肿瘤细胞由糖酵解向氧化磷酸化代谢转变, 从而抑制了肿瘤的生长^[59]。

(五) 其他

色氨酸在肠道被微生物分解代谢为吲哚类衍生物, 如乳酸杆菌属将色氨酸转化为吲哚醛和 3-吲哚-乳酸。经研究发现, 鸡乳杆菌分泌的代谢产物 3-吲哚-乳酸可抑制 CRC 细胞的活性和集落形成

并促进 CRC 细胞凋亡。在 CRC 中, 鸡乳杆菌产生的 L-色氨酸上调, 同时将其转化为下游的 3-吲哚-乳酸和其他代谢产物, 在一定程度上抑制了 CRC 的进展, 但具体的机制有待进一步研究^[60]。

硫化氢(H₂S)存在于人体多个组织器官, 尤其在肠道中浓度最高。肠道中 H₂S 主要来源于肠道中的硫酸盐还原菌分解代谢含硫物质^[61]。H₂S 作为机体重要信号转导分子之一, 在 CRC 中的“双面”作用得到了重视, 已有研究表明, H₂S 通过激活辣椒素受体诱导内质网释放 Ca²⁺或通过其他途径促进胞外 Ca²⁺入胞, 使胞内 Ca²⁺浓度的增加来抑制转移性结直肠癌细胞的增殖, 而且适量的 H₂S 可以帮助维持肠道微生态平衡^[62]。

一氧化氮(NO)可由 L-精氨酸被肠道微生物合成^[63]。研究表明, 高浓度的 NO 可以通过介导巨噬细胞和内皮细胞来抑制肿瘤细胞的增殖, 还可以激活 p53 等抑癌基因表达, 诱导肿瘤细胞凋亡; 另一方面, 大量研究发现 NO 也可能参与了 CRC 的化学治疗和免疫治疗, 增加药物对 CRC 细胞的杀伤作用^[64]。

二、肠道菌群代谢产物在 CRC 防治中的应用

在临床中, 可通过改变饮食条件, 如增加高纤维食物的摄入, 有利于维持肠道微生态平衡, 提高产 SCFAs 的菌群的丰度, 增强了与 SCFAs 相关的功能, 降低结直肠肿瘤负荷^[65]。在 CRC 手术中, 适当的使用 SCFAs 对肠吻合有一定程度的促进作用, 同时也可缓解因 Hartmann 术后引起的旷置性结肠炎, 以及缓解盲肠切除术后出现的腹泻情况^[66]。

UDCA 可溶解胆固醇性结石, 目前用于治疗原发性胆汁淤积性肝硬化和胆石症, 近年来 UDCA 在胃肠道疾病尤其是炎症性肠病 (IBD)和 CRC 的潜力被大家所重视, 但其分子机制尚未明确^[67]。UDCA 作为化学保护剂, 在临床中可降低有 IBD 长期病史的患者发生结直肠癌变的风险, 在一定程度上亦可逆转其癌变过程, 但其用量在治疗原发性胆汁性肝硬化的基础上仍需提高, 具体剂量仍需进一步研究^[68]。此外, 患有胆道阻塞者禁用 UDCA, 这可能会破坏胆道完整性。关于 UDCA 的治疗指标的数据有限, 大多数表明, 剂量 5-25 mg/kg 是安全且耐受性良好的^[69]。

EPS 在对癌症的辅助治疗上具有安全性高、毒副作用小以及抑瘤效果好等优点, 有可能成为良好的抗肿瘤辅助药物^[70]。

三、总结与展望

综上所述, 肠道菌群的某些代谢产物与抑制结直肠癌的发生发展有关, 尽管在其抑制结直肠癌发生机制的研究取得了一些进展, 但要实现肠道菌群代谢产物在结直肠癌临床应用价值, 仍存在许多难题, 如有些代谢产物对结直肠癌的抑制作用的证据有限, 如氧化三甲胺(TMAO)、乙酸、NO、和 N-亚硝基氧化物(NOC)等, 对这些产物未来的研究仍具有挑战性。如何干预及筛选产生特定代谢产物的肠道细菌, 以及靶向获得其代谢产物, 也是我们未来需要进一步研究的方向。阐明肠道菌群代谢产物及剂量与结直肠癌的确切机

制,对结肠直肠癌的预防和治疗至关重要,也是一种新思路。

参考文献:

[1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016,164(3):337-340.

[2] 潘杰,刘来浩,牟建伟.肠道菌群与人类健康研究进展[J].*山东师范大学学报(自然科学版)*,2021,36(04):337-365.

[3] 鲜凌瑾,唐勇.肠道细菌微生态与人类疾病关系研究进展[J].*微生物学免疫学进展*,2015,43(04):75-79.

[4] Chen Y, Cao YS, Liu XH. Short chain fatty acids and intestinal microflora[J]. *Jiangxi Sci*,2006(01):38-40+69.

[5] 李翠茹,彭买姣,谭周进.肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展[J].*世界华人消化杂志*,2022,30(13):562-570.

[6] Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2017,19(1):29-41.

[7] 王朗玥,赵琦,吴华星.肠道微生物群衍生的代谢产物调控结肠直肠癌的新进展[J].*实用肿瘤学杂志*,2021,35(06):547-551.

[8] Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, et al. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation[J]. *J Nutr*, 2002,132(5):1012-1017.

[9] 杨荣,张彤心,钱莉.短链脂肪酸抗癌机制研究进展[J].*中国肿瘤临床*,2022,49(08):417-421.

[10] Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(12):1519-1528.

[11] Waby JS, Chirakkal H, Yu C, et al. Sp1 acetylation is associated with loss of DNA binding at promoters associated with cell cycle arrest and cell death in a colon cell line[J]. *Mol Cancer*, 2010,9:275.

[12] Lazarova DL, Chiaro C, Bordonaro M. Butyrate induced changes in Wnt-signaling specific gene expression in colorectal cancer cells[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 9,7:226.

[13] 杨艳青,李灿委,杨自忠,等.肠道菌群代谢物——短链脂肪酸的研究进展[J].*实用医学杂志*,2022,38(14):1834-1837.

[14] Hou H, Chen D, Zhang K, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation[J]? *Cancer Lett*, 2022,1,526:225-235.

[15] Chun E, Lavoie S, Fonseca-Pereira D, et al. Metabolite-Sensing Receptor Ffar2 Regulates Colonic Group 3 Innate Lymphoid Cells and Gut Immunity[J]. *Immunity*, 2019,19,51(5):871-884.e6.

[16] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by

commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013,504(7480):451-455.

[17] 高广琦,张和平.益生菌调控肠道菌群对免疫检查点阻断治疗的影响[J].*肿瘤代谢与营养电子杂志*,2021,8(02):111-117+106.

[18] 李进鹏,刘真真,申高飞等.胆汁酸-肠道菌群与腹泻型肠易激综合征的研究进展[J].*解放军医学杂志*, 2021,46(12):1258-1262.

[19] Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2020,11(2):158-171.

[20] Liu Y, Zhang S, Zhou W, et al. Secondary Bile Acids and Tumorigenesis in Colorectal Cancer[J]. *Front Oncol*, 2022,28,12:813745.

[21] Fang Y, Yan C, Zhao Q, et al. The roles of microbial products in the development of colorectal cancer: a review[J]. *Bioengineered*, 2021,12(1):720-735.

[22] Im E, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA)-induced apoptosis via modulation of EGFR/Raf-1/ERK signaling in human colon cancer cells[J]. *J Nutr*, 2004,134(2):483-486.

[23] Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death[J]. *Nat Cell Biol*, 2002,4(5):E131-E136.

[24] Choi YH, Im EO, Suh H, et al. Apoptosis and modulation of cell cycle control by synthetic derivatives of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2003 25,199(2):157-67.

[25] Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation[J]. *Nutr Cancer*, 1998,31(2):111-118.

[26] van Nierop FS, Scheltema MJ, Eggink HM, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(3):224-233.

[27] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018,15(2):111-128.

[28] Zhang H, Xu H, Zhang C, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis[J]. *Cell Death Discov*, 2021,7(1):207.

[29] Patten DA, Leivers S, Chadha MJ, et al. The structure and immunomodulatory activity on intestinal epithelial cells of the EPSs isolated from *Lactobacillus helveticus* sp. Rosyjski and *Lactobacillus acidophilus* sp. 5e2[J]. *Carbohydr Res*, 2014,30,384:119-27.

[30] 王琪,肖融,王敬,等.乳酸菌胞外多糖对动物肠道屏障功能的调控作用及机制[J].*动物营养学报*,2021,33(7):3657-3664.

- [31] 王正荣,生吉萍,申琳.细菌胞外多糖的生物合成与基因控制[J].生物技术通报,2010,220(11):48-55.
- [32] Brockman JA,Gupta RA,Dubois RN. Activation of PPAR γ leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells[J]. Gastroenterology, 1998,115(5):1049-1055
- [33] Deepak V, Ram Kumar Pandian S, Sivasubramaniam SD, et al. Optimization of anticancer exopolysaccharide production from probiotic *Lactobacillus acidophilus* by response surface methodology[J]. Prep Biochem Biotechnol, 2016,46(3):288-297.
- [34] 王俊永,姚蒙蒙,王晓冰,等.益生菌胞外多糖的生物活性研究进展[J].饲料工业,2020,41(22):9-11.
- [35] Liu CF, Tseng KC, Chiang SS, et al. Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus* exopolysaccharides[J]. J Sci Food Agric, 2011,91(12):2284-2291.
- [36] Liu CT, Chu FJ, Chou CC, et al. Antiproliferative and anticytotoxic effects of cell fractions and exopolysaccharides from *Lactobacillus casei* 01[J]. Mutat Res, 2011,721(2):157-162.
- [37] Zahran WE, Elsonbaty SM, Moawed FSM. *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469 exopolysaccharides synergizes with low level ionizing radiation to modulate signaling molecular targets in colorectal carcinogenesis in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017,92:384-393.
- [38] 张敏,范小兵,杨虹,等.人体肠道菌群构成及重要代谢产物的研究[A]//中国生态学会.微生物生态学研究进展—第五届微生物生态学术研讨会论文集[C].气象出版社,2003:6.
- [39] Li Q, Hu W, Liu WX, et al. *Streptococcus thermophilus* inhibits colorectal tumorigenesis through secreting β -galactosidase[J]. Gastroenterology, 2021,160(4):1179-1193.e14.
- [40] Sangwan V, Tomar SK, Ali B, et al. Production of β -galactosidase from *Streptococcus thermophilus* for galactooligosaccharides synthesis[J]. J Food Sci Technol, 2015,52(7):4206-4215.
- [41] Hickey MW, Hillier AJ, Jago GR. Transport and metabolism of lactose, glucose, and galactose in homofermentative lactobacilli[J]. Appl Environ Microbiol, 1986,51(4):825-831.
- [42] Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013,13(4):246-257.
- [43] Wang W, Xiao ZD, Li X, et al. AMPK modulates Hippo pathway activity to regulate energy homeostasis[J]. Nat Cell Biol, 2015,17(4):490-499.
- [44] Sugimura N, Li Q, Chu ESH, et al. *Lactobacillus gallinarum* modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumorigenesis[J]. Gut, 2021,71(10):2011-2021.
- [45] 于金高,李娜,王征,等.硫化氢对胃肠道的“双相”调节作用及其介导的药物效-毒转化[J].中国中药杂志,2022,47(15):3986-3993.
- [46] Faris P, Ferulli F, Vismara M, et al. Hydrogen sulfide-evoked intracellular Ca²⁺ signals in primary cultures of metastatic colorectal cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2020,12(11):3338.
- [47] 宋颖.溃疡性结肠炎外周血 SOCS-3、TNF- α 、NO 水平与肠道菌群多样性关系[J].热带医学杂志,2016,16(10):1283-1285+1326.
- [48] 彭金娥,潘敬新.一氧化氮在肿瘤治疗中的多重作用[J].肿瘤,2012,32(1):70-73.
- [49] Mahdavi M, Laforest-Lapointe I, Massé E. Preventing Colorectal Cancer through Prebiotics[J]. Microorganisms, 2021,18,9(6):1325.
- [50] [许勤,吴文溪.短链脂肪酸的代谢及其在肠道外科中的应用[J].肠外与肠内营养,1999(04):218-223+246.
- [51] Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics[J]. Acta Pharm Sin B, 2015,5(2):99-105.
- [52] Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Gastroenterology, 2003,124(4):889-93.
- [53] [尤梅桂.熊去氧胆酸的研究概况[J].药学研究,2021,40(03):199-202.
- [54] Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013,13(4):246-257.
- 通讯作者:姜霞, jiangxia0925@hebm.deu.cn, 河北医科大学第一医院, 河北石家庄东岗路 89 号, 050031
- 基金项目:国家自然科学基金(82203623);河北省自然科学基金(H2021206306)