

肠道菌群失调与脾虚型结直肠癌之间关系的研究进展

戴玲玲 侯爱画 毛俊俊 孟 鹏

(烟台市中医医院肿瘤四科,烟台,264001)

摘要 近年来,结直肠癌的发病率及死亡率显著上升,脾虚是其常见的辨证分型,现代研究表明导致结直肠癌的重要因素之一是肠道菌群,本文通过总结归纳文献,分别从肠道菌群及其代谢产物与结直肠癌的关系、肠道菌群失调引起结肠癌发生、发展的机制、肠道菌群与脾胃的关系等阐述肠道菌群失调与脾虚型结直肠癌之间关系进展,为肠道菌群研究和结肠癌的防治提供新理论参考。

关键词 肠道菌群;脾虚;结直肠癌;研究进展

The Research Progress in the Relation Between the Intestinal Flora Imbalance and Colorectal Cancer of Pixu Type

Dai Lingling, Hou Aihua, Mao Junjun, Meng Peng

(Oncology Department 4, Yantai Chinese Medicine Hospital, Yantai 264001 China)

Abstract In recent years, there is marked increase in the incidence and mortality of colorectal cancer, pixu type being amid common syndrome differentiation types. Modern research shows that one of the important factors in colorectal cancer is the intestinal flora. In this article, explanation was made on the relation between intestinal flora and colorectal cancer of pixu type through analyzing the relationship between intestinal flora, their metabolites and colorectal cancer, the mechanism of the occurrence and development of colon cancer caused by imbalance of the intestinal flora, and the relationship between the flora with spleen and stomach from the collected literatures, providing a new theoretical reference for the study of the intestinal flora and prevention and control of colon cancer

Key Words Intestinal Flora; Pixu; Colorectal Cancer; Research Progress

中图分类号:R2-03;R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.060

结直肠癌是最常见消化道恶性肿瘤之一,近几年发表发病率逐渐升高。有报道显示,全世界每年约有106人次新发结直肠癌,并有超过50万人因此病死亡。在CA Cancer J Clin杂志上,根据中国医学科学院肿瘤医院/国家癌症中心发布的统计数据,2015年在我国全部恶性肿瘤中结直肠癌发病率占第3位,死亡率占第5位,并且发病率及死亡率仍逐年上升,已成为威胁我国居民身体健康的重大疾病之一。

现代医学认为大肠癌的发病因素很多,其中与饮食、炎性肠病、炎性息肉均有关系密切。众多实验数据显示^[1],生活环境,生活习惯,饮食喜好等与结直肠癌发病有明显相关性,尤其是饮食方面,“高热量、高脂肪、高蛋白、低纤维素”饮食方式及嗜好烟酒会明显增加患病风险,其原因很可能与引起肠道细菌的异常代谢所致。肠道细菌影响肠道黏膜上皮细胞DNA合成的完整性、免疫反应、炎性反应、细胞增殖、干细胞动力学等方面,临床表现为大便性状的异常、肠道炎性反应、溃疡,日久形成炎性息肉、恶变,

促使肠癌发生。大量研究表明导致结直肠癌的重要因素之一是肠道菌群,并且已发现了可能增加结直肠癌风险的相关菌属,调整肠道菌群可能将成为将来预防或治疗结直肠癌的重要临床手段。

对于结直肠癌病因病机,中医各家虽见解有所不同,如刘嘉湘^[2]认为本虚标实,本虚为正气亏虚,特别是脾胃功能失调,标实为水湿内停,日久呈毒化热,湿、热、毒互结于肠道,阻碍气机,气滞血瘀,湿毒瘀滞凝结。刘静等^[3]回顾统计分析国内期刊中运用中医药治疗结直肠癌的文献中的辨证和用药情况。结果显示关于脾虚证结直肠癌报道的文献数量和病例数量为最多,健脾法为处方用药的基础。陈锐深^[4]认为脾虚为本,健脾是治疗的关键。丁金芳等^[5]介绍施志明的经验,认为贯穿结直肠癌疾病的始终是脾虚证候。总之,《灵枢·百病始生》所说:“壮人无积,虚则有之。脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”。《景岳全书》:“凡脾肾不足,及虚弱失调之人,多有积聚之病”。故虽然结直肠癌的发病是一个复杂的过程,但是脾虚是其发生、发展过程中

起着至关重要的致病因素。一方面饮食不节或不洁等,损伤脾胃,从而影响脾胃运化水谷精微功能,使气血化生乏源,气虚血瘀;另一方面,脾失健运,不能升清降浊,水湿运化及输布失司则痰湿内生,日久痰瘀毒停聚于肠道而致病。总之,脾虚证候始终存在于大肠癌不同阶段。

本文就近年来关于肠道菌群与脾虚型大肠癌发生、发展关系的研究进展作一概述。

1 肠道菌群及其代谢产物与大肠癌的关系

肠道菌群是由超过 10^3 种类的微生物组成的复杂微生态系统,其中细菌的数量占有绝对优势,大约寄生着 10^{12} 个细菌,包括有益菌、有害菌和中性菌。机体消化吸收能力、免疫防御功能及患自身免疫疾病的几率等方面都与肠道菌群有着密切的关系^[6]。在正常情况下各种菌群之间及机体与菌群之间保持动态平衡,菌群之间相互依存、相互制约。机体多项功能如消化吸收功能、免疫功能等,只有在微生态平衡条件下才能正常发挥。如果平衡打破,肠道菌群失调,就可能会引起结直肠癌的发生和发展^[7]。据研究结直肠癌与肠道菌群中各菌种的比例、数量及其代谢产物的改变等方面关系密切^[8-9]。

有研究显示有害菌菌属数量增加可以增高大肠癌的发病率,常见有害菌种如:一些特殊类型的大肠杆菌、脆弱拟杆菌及牛链球菌等。在肠癌患者的肠道中脆弱拟杆菌数量远高于健康患者肠道中的含量,脆弱拟杆菌能够生产肠毒素,能通过如 Th17 细胞所诱导的炎症反应,增加杂环芳香胺的基因毒性及刺激肿瘤细胞的增殖等多种机制促进肿瘤的发生^[10]。研究者们通过对健康人群及结直肠癌患者肠道菌群分别检测,并进行 16S rRNA 高通量测序,结果显示,肠癌患者粪肠球菌、大肠杆菌等肠道菌群含量显著升高,与健康志愿者组比较,两者具有统计学意义^[11]。Arthur 等^[18]研究发现,在结肠癌患者肠道内都大量存在 pks 基因阳性的大肠杆菌,通过释放毒素使宿主肠道细胞 DNA 突变,导致细胞增殖活跃,并诱发癌变。临床调查数据显示,与正常人粪便菌种中的脆弱类杆菌数量比较,大肠癌患者的粪便菌种中高达 3 倍以上,此结果表明脆弱类杆菌广泛存在于大肠癌患者^[12-14]。Abdulmir 等^[16]研究显示,牛链球菌可能通过 NF- κ B 和 IL-18 促进合成环氧化酶-2,抵抗凋亡,促进血管生成,诱导癌症发生,该结果证实牛链球菌与大肠癌的发生密切相关。相反,也有研究表明结直肠癌发病率与有益菌数量之间呈负相关,常见有益菌如:双歧杆菌及其他产丁酸

盐的细菌。郭伯敏等^[17]检测 90 例结直肠癌患者肠道菌群,结果显示,患者肠道中双歧杆菌明显降低,双歧杆菌所产生的丁酸盐可以调节机体免疫反应、减轻肠道黏膜炎性反应,抑制炎症肠病、结直肠癌等疾病。有研究者通过分析结直肠癌患者与健康人粪便中细菌组成差别,发现结直肠癌患者存在以肠道核心菌群下降为主的严重菌群失调,其中双歧杆菌及布氏瘤胃球菌下降明显^[15]。

2 肠道菌群失调引起结肠癌发生、发展的机制

2.1 肠黏膜炎症反应等免疫反应信号传导机制异常 肠道菌群失调造成肠黏膜炎性反应等免疫反应信号传导机制异常而使肠道黏膜产生炎症反应,易发生炎症腺瘤或者癌变。Ohkusa 等^[19]指出某些肠道菌属引起肠黏膜炎性反应,主要是通过直接侵入黏膜上皮细胞。有人发现牛链球菌可通过刺激结肠黏膜内分泌白介素 8 (IL-8),从而激活炎症反应细胞,致使一氧化氮 (NO) 大量产生,阻碍细胞进行 DNA 修复,激活肠黏膜上皮细胞的致癌基因,抑制抑癌基因的表达,促使大鼠产生结肠肿瘤^[11]。

2.2 损伤肠道上皮细胞 癌变的原因可能与某些肠道微生物在参与物质代谢中的产物损伤了肠道上皮细胞,并且损伤的肠黏膜上皮未完全修复^[5]。例如,在肠道内硫酸盐还原菌降解肠道中的有机物时,会生成硫化氢,其可直接损伤肠道黏膜上皮细胞,当硫化氢达到一定浓度时,肠道黏膜损伤到一定程度就可促进结直肠癌的发生与发展^[20]。过氧化氢作为人体肠道中粪肠球菌的代谢终产物,导致结直肠癌恶性肿瘤产生的机理主要为过氧化氢可直接损伤肠黏膜上皮细胞的 DNA,同时可激活表皮生长因子受体,导致肠黏膜上皮细胞异常增殖。

2.3 肠道上皮细胞的基因突变 结直肠癌可由某些肠道微生物诱导发生,主要是引起肠道上皮细胞发生基因突变。例如,结肠上皮细胞可在脆弱拟杆菌毒素的作用下造成 DNA 损伤,并激活 Wnt/NF- κ B、Stat3 等结肠上皮信号转导通路,从而影响结肠黏膜上皮细胞自我更新,促使肿瘤形成。某些大肠杆菌菌株的 pks 基因可损伤肠道细胞 DNA 单链,在结直肠癌发生过程起着间接的作用^[21-22]。

3 肠道菌群与脾胃的关系

脾为后天之本,运化水谷精微,化生气血,输布四旁,滋养四肢百骸,相当现代医学机体消化吸收功能,故与肠道菌群有着相关性。脾为元气化生之本源,元气的衰旺全赖脾脏功能之强弱,脾虚则元气衰而百病丛生,元气相关于现代医学机体免疫防御功

能,脾脏功能正常与机体免疫功能正常,脾主肌肉,脾脏旺则机体肌肉丰满壮实,外邪不能入侵;脾脏喜燥恶湿,运化水湿功能相当于机体调节体液、肠道菌群等功能,故在中医学具有相当重要的地位。

现代医学证明,人体消化道内分布着许多参与机体营养物质的消化吸收及防御疾病功能等的正常生理性菌群,且按照一定的种类、数量、比例组合,共同维持着机体内环境的稳定,一旦平衡遭到破坏,就会出现胃肠不适的症状,出现腹泻、纳差、便秘等中医脾胃病症的临床表现。

中医认为脾主运化水湿,喜燥恶湿,脾虚运化失常,输布精微的功能减弱,水湿不运,则机体出现腹胀、纳呆;完谷不化,清浊不分,下注肠道,则见便稀便溏等症状,上述症状均与现代医学消化功能不良临床表现是一致的,治疗上通过调整肠道菌群平衡,补充益生菌等,也可以使病情好转。由此可见,中医脾虚与现代医学肠道菌群失调关系密切,相互影响^[23]。正常情况下益生菌在肠道占优势地位,菌群种类多样化,密度均匀分布,然脾虚湿困之时,小肠泌别清浊、大肠传导功能失常,导致排便次数增多,腹泻等,同时精微物质及益生菌随着排出肠道,有益菌减少则造成有害菌成为优势菌^[24]。有研究通过比较番泻叶组与大黄水煎剂组致脾虚大鼠肠道菌群变化,并采用 ERIC-PCR 技术,显示 2 组在造模前、造模后及治疗后 Cs 平均值的差别,说明肠道菌群结构的稳定性会受到不同状态的影响,造模后的脾虚型大鼠具有一定的个体差异性,肠道菌群紊乱,稳定性降低,此后再用四君子汤治疗后大鼠的脾虚状态,发现治疗后紊乱的肠道菌群恢复接近正常^[25]。高志祥^[26]等通过对急性腹泻患者粪便中细菌的定量分析,表明水样便中各种有益菌检出率均低于正常组,尤其是厌氧菌中的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的数量明显低于正常人,需氧或兼性厌氧的肠杆菌明显高于较正常人,这两方面的差异均有统计学意义,肠球菌与正常组比较无明显差异;朱珊^[27]通过观察脾虚泄泻小鼠使用健脾止泻颗粒后肠道菌群变化,探讨此颗粒对肠黏膜的作用机理,发现健脾止泻颗粒能够调节小鼠的肠道菌群,促进受损的小肠上皮细胞微绒毛恢复正常。海艳洁^[28]把晚期大肠癌化疗患者分成观察组和对照组,治疗中化疗的同时服用健脾中药,对照组单纯化疗,试验发现观察组患者肠道双歧杆菌及乳杆菌明显增多,患者腹泻减轻,生命质量明显提高。上述研究间接表明了健脾法可调整肠道菌群结构,调整肠道菌群也可以改善脾虚

症状。治疗脾虚证需要益气健脾,通过健脾法使脾胃健旺,水谷精微得以运化,水湿得以输布,脾气升胃气降,故腹胀、腹泻诸症自消,肠道菌群功能恢复正常。另外通过补充肠道有益菌,恢复肠道菌群结构、数量及多样性的手段也能够治疗脾虚腹泻,达到健脾益气的效果。由此可见,脾虚与肠道菌群关系极为密切,两者相互作用,相互影响。

4 结语与展望

综上所述,肠道菌群通过菌种种类变化、数量变化及菌种产生的代谢产物等,损伤肠道上皮细胞、产生慢性炎症反应和有毒代谢产物、直接损伤 DNA 等机制参与结直肠癌的疾病进展。虽然近十年肠道菌群在结直肠癌中相关的研究成果很多,但是其具体的作用机制尚未充分阐明。中医认为在大肠癌发生发展过程中“脾虚”贯穿始终,通过健脾法改善大肠癌患者的肠道菌群失调;从肠道菌群的平衡与失调间接反映出脾脏功能的强弱。目前中医脾脏、结直肠癌、肠道菌群 3 者之间关系是医学界研究的热点,通过健脾法能降低结肠癌的发生率和抑制结肠癌的恶化,其中肠道菌群的失调状态得到改善起关键作用,但是具体的作用机制有待进一步认识。有待于从理论方面、基础试验及临床试验等多方面进一步探讨机体脾虚证与肠道菌群关系、肠道菌群动态平衡与结直肠癌 3 者之间的关系,从微生物学角度、细胞分子水平层次和基因层面,多角度地阐述健脾法防治大肠癌的机理,对肠道菌群研究和结肠癌的防治提供新理论参考。

参考文献

- [1] 马全玲,魏殿军. 细菌在致癌中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(13): 2857-2862.
- [2] 余莉芳,李勇. 上海名老中医治疗消化病经验精粹[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:75-90.
- [3] 刘静,张军,朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药分析[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(9):1166-1167.
- [4] 曹洋,刘展华,陈志坚. 陈锐深教授治疗大肠癌的经验[J]. 中医药学刊,2005,23(10):1750-1751.
- [5] 丁金芳,黄云胜,李明花. 施志明治疗大肠癌经验举要[J]. 上海中医药杂志,2007,41(5):43-44.
- [6] 科研人员发现肠道细菌控制人体对抗癌药反应[EB/OL]. <http://news.163.com/13/1127/07/9EMI56O000014Q4P.html>, 2013-12-03.
- [7] Zhang MM, Cheng JQ, Xia L, et al. Monitoring intestinal microbiota profile: a promising method for the ultraearly detection of colorectal cancer[J]. Med Hypotheses, 2011, 76(5): 670-672.
- [8] Sasaki M, Klapproth JM. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis[J]. J Signal Transduct, 2012, 3(1): 704953.
- [9] Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, et al. Towards the human colorectal

- cancer microbiome[J]. Plos One, 2011, 6(5): e20447.
- [10] Tyler Culpepper BST, Mai V. Evidence for contributions of gut microbiota to colorectal carcinogenesis[J]. Curr Nutr Rep, 2013, 2(1): 10-18.
- [11] 魏莉平. 结直肠癌与肠道菌群关系的研究进展[J]. 海南医学, 2015, 25(9): 1328-1330.
- [12] Basset C, Holton J, Bazeos A, et al. Are Helicobacter species and enterotoxigenic Bac-teroides fragilis involved in inflammatory bowel disease? [J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(9): 1425-1432.
- [13] Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. Clin Microbiol Infect 2006, 12(8): 782-786.
- [14] Sears CL. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a rogue among symbiotes. Clin Microbiol Rev 2009, 22(2): 349-369.
- [15] Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2013, 6(3): 215-229.
- [16] Abdulmir AS, Hafidh RR, Mahdi LK, et al. Investigation into the controversial as-sociation of Streptococcus gallolyticus with colorectal cancer and adenoma[J]. BMC Cancer, 2009, 9(1): 403.
- [17] 郭伯敏, 秦环龙. 肠道菌群在结直肠癌发生发展机制中的研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(2): 114-118.
- [18] Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. Science, 2012, 338(6103): 120-123.
- [19] 张纪伟, 杜鹏, 陈大伟, 等. 补充双歧三联活菌对结直肠癌术后患者免疫状况和炎性反应的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(1): 41-43.
- [20] 王新颖, 王中秋, 徐萍, 等. 老年结直肠癌患者的肠道菌群检测结果分析[J]. 现代消化及介入诊治, 2012, 17(4): 226-229.
- [21] Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, et al. Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells[J]. Science, 2006, 313(5788): 848-851.
- [22] Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(25): 11537-11542.
- [23] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [24] 孔凡华, 成泽东. 肠道菌群失调的中医病机探讨[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 6-7.
- [25] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 825-829.
- [26] 高志祥, 吴丽娥. 急性腹泻与肠道菌群变化研究[J]. 职业与健康, 2005, 21(4): 537-538.
- [27] 朱珊. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠肠道菌群和小肠粘膜的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 28-30.
- [28] 海艳洁, 卢林, 丁艳波. 健脾渗湿汤对晚期大肠癌患者肠道微生态的影响[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1545-1547.

(2017-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1969 页)

- [19] 王磊琼, 段新科, 董宝刚. 慢性乙型病毒性肝炎中医虚证的蛋白质组学规律初探[J]. 光明中医, 2012, 27(3): 458-459.
- [20] 刘友平, 王磊琼, 郭芳宏, 等. 慢性乙型肝炎肝肾阴虚证血浆蛋白质组学[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(7): 718-722.
- [21] 戴幸平, 戴姣, 李家邦, 等. 慢性乙型肝炎肝胆湿热证的蛋白质组学及清肝利湿汤的干预[A]. 第二十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集[C]. 2009: 472-477.
- [22] 魏媚, 刘友平, 郭芳宏, 等. 慢性乙型病毒性肝炎湿热中阻证血浆蛋白质组学分析[J]. 中国中西医结合杂志 2011, 31(10): 1341-1345.
- [23] 孙志岭, 王玲, 王富强, 等. 类风湿关节炎肝肾阴虚证血清比较蛋白质组学分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3079-3081.
- [24] 孙志岭, 王玲, 王富强, 等. 类风湿关节炎寒湿痹阻证患者血清蛋白质组学分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 901-904.
- [25] 孙志岭, 徐晓, 王玲, 等. 强直性脊柱炎湿热痹阻证血清差异蛋白质组学研究[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 412-415.
- [26] 王苗苗, 王玲, 王富强, 等. 强直性脊柱炎寒湿痹阻证血清蛋白质组学研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(12): 9-11.
- [27] 李显红, 汤水福. 狼疮性肾炎热毒炽盛证和脾肾阳虚证的蛋白质组学研究[J]. 山西中医, 2014, 30(2): 46-49.

(2017-04-24 收稿 责任编辑: 张文婷)