

基于免疫反应-肠道微生物轴探究大肠癌湿热蕴结病机的生物学内涵

吴毅娟¹, 孙兴红¹, 郭海霞², 张相安^{2*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 大肠癌(CRC)是以排便习惯改变、便血、及疼痛为主要临床表现的肠道恶性肿瘤。近年来随着生活方式及饮食结构的改变,发病率逐年上升。CRC的发病机制与异常免疫反应及慢性炎症、肠道微生物失调及致癌代谢产物产生等密切相关。肠道微生物群和机体免疫之间是一种双向沟通,不仅在维持机体健康方面起着关键作用,而且还与疾病的发生发展有密切关系。越来越多的研究表明,异常的免疫反应通过产生炎症因子、引起机体慢性炎症,破坏肠黏膜屏障及增加黏膜通透性,造成肠道微生物生态失调,大量致病性微生物及其代谢产物加速疾病进程;另一方面,肠道微生物失调,通过抑制正常的免疫反应,导致体内多种代谢途径紊乱,影响肠道内外应激反应,诱导炎症发生,从而产生疾病。故免疫反应-肠道微生物轴之间复杂的串扰机制与大肠癌的发生关系密切。基于中医理论及临床研究发现,饮食因素是CRC发病的重要诱因,正气不足是其致病之本,湿热蕴结是关键病机。通过现代医学与生物学研究,认为异常的免疫反应是湿热内蕴的微观表现,而肠道微生物失调是毒注大肠生物学基础,并且在CRC的发病中,免疫反应-肠道微生物轴失衡与中医湿热蕴结相契合。从免疫反应-肠道微生物轴探讨CRC湿热蕴结的生物学内涵,力争用客观数据诠释CRC湿热蕴结的病机内涵,对于CRC湿热蕴结证的发病机制及诊疗策略提供新的思路及理论依据。

[关键词] 免疫反应-肠道微生物轴; 大肠癌; 免疫反应; 肠道微生物; 串扰机制; 湿热蕴结; 生物学内涵

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)06-0228-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231130 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230505.1803.008>

[网络出版日期] 2023-05-06 13:10:00

Biological Connotation of Pathogenesis of Colorectal Cancer Due to Damp-heat Accumulation Based on Immune Response-intestinal Microbial Axis

WU Yijuan¹, SUN Xinghong¹, GUO Haixia², ZAHNG Xiang'an^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor of the intestinal tract with changes in bowel habits, blood in the stool, and pain as the main clinical manifestations. With the change in lifestyle and diet structure in recent years, the incidence of CRC has been increasing year by year. The pathogenesis of CRC is closely related to abnormal immune response and chronic inflammation, intestinal microbial dysbiosis, and the production of oncogenic metabolites. There is a two-way communication between the intestinal microbiota and the body's immunity, which not only plays a key role in maintaining the body's health but also has a close relationship with the development of diseases. An increasing number of studies have shown that abnormal

[收稿日期] 2023-01-09

[基金项目] 国家中医临床研究基地科研专项(2022JDZX010)

[第一作者] 吴毅娟, 硕士, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: hahahashiwoa@163.com

[通信作者] * 张相安, 博士, 教授, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: zxa2105@163.com

immune responses accelerate the disease process by producing inflammatory factors, causing chronic inflammation in the body, disrupting the intestinal mucosal barrier, and increasing mucosal permeability, thus resulting in dysbiosis of the intestinal microbial ecology and a large number of pathogenic microorganisms and their metabolites. In addition, dysbiosis of intestinal microbes, by suppressing the normal immune response, leads to the disruption of multiple metabolic pathways in the body, affecting the internal and external stress response of the intestine, inducing inflammation, and thus producing disease. Therefore, the complex crosstalk mechanism between the immune response and intestinal microbial axis is closely related to the development of CRC. Based on traditional Chinese medicine theory and clinical research, it was found that dietary factors are an important causative factor in the development of CRC. The deficiency of positive energy is the root cause of the disease, and damp-heat accumulation is the key pathogenesis. Through modern medical and biological research, it is believed that abnormal immune response is the microscopic manifestation of damp-heat entrapment, while intestinal microbial dysbiosis is the biological basis of toxic injection into the large intestine, and in the pathogenesis of CRC, the imbalance of immune response-intestinal microbial axis is compatible with damp-heat accumulation in traditional Chinese medicine. This study aims to explore the biological connotation of CRC due to damp-heat accumulation from the immune response-intestinal microbial axis, so as to interpret the pathogenesis of CRC due to damp-heat accumulation with objective data and provide new ideas and theoretical basis for the pathogenesis and treatment strategies of CRC due to damp-heat accumulation.

[Keywords] immune response-intestinal microbial axis; colorectal cancer; immune response; intestinal microbes; crosstalk mechanism; damp-heat accumulation; biological connotation

大肠癌(CRC)是人类最常见的恶性肿瘤之一,也是造成全球癌症相关死亡的主要原因,每年约有近135万新增和80万死亡病例^[1]。近年来,CRC发病率呈逐年上升趋势,这与现今饮食结构和生活方式的改变密切相关^[2]。此外,由克罗恩病和溃疡性结肠炎(UC)等炎症性肠病(IBD)相关CRC发病率也逐年升高。CRC的危险因素主要包括高龄、高体质量指数、饮酒、高脂肪饮食、肠道慢性炎症及肠道微生物失调等^[3]。但由于目前CRC病因尚未阐明,其中慢性炎症和肠道微生物失调被确定为CRC发展的关键因素,这可归因于环境暴露,如感染、抗生素、及饮食等^[4]。CRC通常起源于上皮细胞,通常情况下上皮细胞呈高速复制状态,当肠道防御机制失效时,会引起该部位突变、增加癌变风险。环境暴露(饮食因素等)促进促炎细胞因子的表达引发慢性炎症,慢性炎症通过上调炎症因子、趋化因子和活性氧水平及改变肠道微生物群组成,是CRC发生的重要诱导因素^[5]。研究发现,肠道相关的癌症发生与肠道微生物显著相关^[6]。肠道微生物失调导致致病微生物增多,上皮屏障破坏、致癌化合物的产生及肠道微生物群组成改变;所有这些都会导致免疫系统的异常激活,导致慢性炎症,增加细胞增殖,从而促进CRC的发生^[7]。

CRC在中医上隶属“肠积”“积聚”“癥瘕”

“脏毒”等范畴,脾胃不和,湿热蕴结,日久化毒,下注大肠。故正气不足是致病之本,湿热蕴结是关键病机,饮食不节是诱发因素。虽然中医药治疗CRC已成体系,目前尚缺乏统一、全面、客观的临床疗效指标,同时各类证型的样本量较小,实验研究尚不够充分,其作用机制尚未阐明,若是将中医证候与生物学基础相结合,探究之间的客观联系,确立客观化的病机体系,从而得以指导诊断、评估病情、判定疗效。本研究采取微观与宏观相结合、中医和西医相融合的诊断模式,以辨病为纲,加以辨证分型,通过肠道微生物与免疫反应之间的双向作用与沟通,从宏观微观多角度阐明其发病机制及病机内涵。基于中医理论及临床研究,结合临床医学与生物学基础,探究免疫反应-肠道微生物轴与CRC湿热蕴结病机的契合之处。本研究通过探究免疫反应-肠道微生物轴之间的双向作用探讨CRC湿热蕴结病机的生物学内涵,以期CRC的诊疗及病机的现代化研究提供一定的理论依据。

1 免疫反应-肠道微生物轴与CRC

1.1 免疫反应与CRC的关系 人类免疫系统是抵御各种外来病原体的保护屏障,如细菌、病毒、寄生虫及肿瘤产生的新抗原等。除了保护性作用外,免疫系统还能通过区分自身和非自身抗原参与癌细胞的根除^[8]。免疫监测通过监测免疫系统中潜在的

肿瘤修饰细胞,并在其发展为肿瘤细胞或在肿瘤形成后发挥根除作用^[9]。此外,肿瘤细胞具有免疫原性,能够通过刺激免疫系统对肿瘤的识别和清除产生适应反应。因此免疫系统需要在癌症中识别非自身抗原和预防自身免疫之间保持平衡,一旦失衡,就会诱发一系列异常的免疫反应,促进癌症的进程^[10]。

CRC的发生是多种机制协同作用的结果,包括先天性和适应性免疫反应、细胞因子信号和微生物群等,其中与先天免疫系统异常激活导致的非特异性炎症关系最密切^[11]。宿主免疫在肿瘤发生中起着关键作用,研究表明促炎介质的水平与CRC的严重程度正相关,结肠炎症是CRC发展的主要危险因素之一^[12]。因此患IBD的人群,发展为CRC的风险显著增加^[13],CRC中的炎症总是伴随着肿瘤的发生。CRC的发生过程首先是环境因素引发突变,随后炎症因子激活通过产生活性氧和活性氮诱导肠上皮细胞(IECs)中DNA损伤^[14]。随后免疫介质,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-6等,受到先天免疫传感器Toll样受体(TLRs)的刺激,维持肠道稳态,并与细胞存活、免疫应答和炎症反应有关。这些介质的产生由几个主要的信号通路介导,如核转录因子- κ B(NF- κ B)信号转导和转录激活通路^[15]。肿瘤发生中的免疫调节机制已被阐明,如促进肿瘤炎症进展、辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Tregs)介导的免疫监测抑制、Th1免疫抑制及相关致病性肠道微生物通过炎症和代谢回路的改变调节的局部和远处肿瘤发生。此外,研究发现,在具有高风险CRC的受试者中,常规使用非甾体抗炎药(NSAID)与较低的CRC发生率相关,经常使用NSAID可降低36%的CRC发病率^[16]。

1.2 肠道微生物与CRC的关系 肠道含有一个复杂的微生物群落,良好平衡的肠道微生物群称为共生,而不平衡的肠道微生物称为失调。肠道微生物的失调,会导致相关疾病的发生^[17],超过15%的癌症是由肠道微生物失调引起的^[6],肠道微生物通过对免疫反应、宿主代谢、宿主/微生物传感途径和细胞增殖的影响促进CRC的发展^[18]。因此CRC与肠道微生物失调密切相关。研究发现,CRC患者体内存在大量富集的幽门螺杆菌、核梭杆菌、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌、厌氧消化链球菌、牙龈卟啉单胞菌、粪肠球菌和溶血链球菌。机会性病原体的富集可能通过引起肠道相关炎症而促进CRC的发生^[19]。而且CRC患者中大肠埃希菌富集^[20],大肠埃希菌在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。大肠埃希菌

可以诱导IL-10缺陷小鼠体内CRC的发生^[21]。此外,CRC患者核梭杆菌丰度高,核梭杆菌通过毒力因子、代谢产物、免疫调节和miRNA等多种机制参与CRC的发生^[22],高核梭杆菌丰度与CRC患者的低生存率相关^[23]。此外,大肠埃希菌和肠毒性脆弱拟杆菌(ETBF)富集会增加结肠中IL-17A水平,从而导致结肠上皮DNA损伤,加速肿瘤进程^[24]。与大肠埃希菌类似,ETBF可产生脆弱拟杆菌(BFT),该毒素具有蛋白水解活性,通过损伤肠黏膜,诱导促癌信号级联反应,触发髓系细胞依赖性结肠肿瘤发生^[25]。此外,ETBF通过激活信号转导与转录激活因子3(STAT3)和Th17细胞依赖性结肠炎促进小鼠CRC发生。厌氧消化链球菌通过表面蛋白假定的细胞壁结合重复序列2(PCWBR2)选择性地黏附于CRC细胞,而非正常结肠上皮细胞。PCWBR2刺激CRC细胞产生促炎细胞因子,进而促进肿瘤的局部扩张^[26]。

肠道微生物在调节免疫及肠道稳态方面具有重要作用。例如,有益微生物拟杆菌,能够将碳水化合物中的单糖转化为有机酸,如短链脂肪酸(SCFAs);梭状芽孢杆菌能够产生丁酸等。SCFAs在能量稳态中具有重要作用,不仅是结肠细胞的主要能量来源^[4],同时还具有抗炎、抗癌及增强肠道屏障功能和降低氧化应激等作用,在机体免疫中发挥重要作用^[27]。丁酸可以通过增加肠道紧密连接蛋白-1(claudin-1)和小带闭塞素1的表达来降低肠道通透性,也通过增强黏蛋白的表达对肠黏液产生影响^[28]。此外,乳酸杆菌和双歧杆菌能够产生大量的乙酸和乳酸,通过保持肠道内的低pH,抑制致病菌和酵母菌的生长^[4]。在结肠炎相关的肿瘤模型中,嗜黏蛋白阿克曼菌可以通过增强CD8⁺T细胞的细胞毒性来抑制癌变^[29]。丁酸梭菌通过降低小鼠体内Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路中的 β -catenin表达和调节肠道微生物群来抑制肠道肿瘤的进展^[30]。此外,丁酸梭菌还通过抑制NF- κ B通路和促进细胞凋亡来调节肠道微生物群组成并减少CRC的发生^[31]。研究发现,拟杆菌类通过产生丁酸和 γ -氨基丁酸改善免疫功能障碍并增强肠道屏障功能。丁酸通过调节miRNA的表达来抑制CRC细胞的增殖并诱导细胞凋亡和分化^[32]。肠道微生物失调导致有益微生物及代谢产物减少,机会病原体及代谢产物增多,肠上皮屏障被破坏、致癌化合物的产生等一系列变化,导致免疫系统异常激活,产生慢性炎症,增加细胞增殖,从而导致CRC的发生。

1.3 免疫反应-肠道微生物轴与CRC的关系 希波

克拉底曾说过“百病皆始于肠道”。肠道微生物和免疫系统之间良性循环在人的成长进程中十分重要^[33]。在正常生理条件下,免疫系统促进肠道微生物的生长,有助于维持肠道微生物群落的稳定,同时,微生物通过分泌促进免疫细胞发育的分子信号,通过刺激抗体产生和激活免疫细胞来调节免疫反应,维持体内稳态。据估计,70%~80%的免疫细胞皆位于肠道^[34]。因此,发育良好的肠道微生物与机体健康息息相关。而异常的免疫反应引起的肠道炎症影响上皮屏障功能,并使肠道干细胞暴露于不良环境中,或使干细胞与释放遗传毒性化合物的炎症细胞紧密接触^[35]。此外,肠道屏障的破坏会引起肠道微生物生态失调,致病微生物的增加,并导致IECs与具有致癌特征的微生物群成分之间的接触。慢性炎症以肠道微生物群为目标,促进具有遗传毒性潜力的微生物扩张,导致致病性微生物及其产物向上皮细胞的递送增加^[5]。研究发现,慢性炎症改变了结肠炎易感白细胞介素-10(IL-10)缺陷小鼠的肠道微生物组成,拟杆菌和变形杆菌的水平显著增加,其中在变形杆菌属中肠杆菌目和肠杆菌科显著富集,与野生型小鼠相比,IL-10缺陷小鼠肠道大肠埃希菌增加了约100倍。共生大肠埃希菌NC101的单克隆促进了IL-10缺陷小鼠的侵袭性癌。然而大肠埃希菌NC101中聚酮合酶基因毒性岛的缺失降低了IL-10缺陷小鼠的肿瘤多样性和侵袭性,但未降低肠道炎症。在CRC患者中,黏膜相关聚酮合酶大肠埃希菌的比例显著增高^[21],由此表明慢性炎症可以通过改变特定的微生物组成和诱导具有遗传毒性的微生物的增加促进CRC的发生。

健康的肠道微生物对免疫系统的发展及协调免疫反应至关重要。研究发现,肠道微生物可导致慢性炎症和炎症驱动的相关癌症的发生^[36]。其中,ETBF以毒性依赖的方式诱导Th17细胞浸润结肠,Th17细胞具有免疫抑制作用,能够介导肿瘤形成。核梭杆菌通过黏附蛋白2(Fap2)与免疫系统结合并阻断自然杀伤细胞介导的抗肿瘤免疫来操纵肿瘤微环境^[37]。核梭杆菌激活结肠上皮细胞中的 β -catenin信号,进而上调致癌基因和促炎信号的表达^[38]。核梭杆菌在肠道的定植增加了CRC肿瘤的数量,并招募具有免疫抑制功能的髓源性抑制细胞、肿瘤相关中性粒细胞、肿瘤相关巨噬细胞和未成熟的树突状细胞,共同促进肿瘤进展^[39]。大肠埃希菌或沙门氏菌分别分泌的大肠埃希菌素或伤寒毒素会产生促炎细胞因子和细菌黏附,促进CRC的

进展。此外,脆弱芽孢杆菌和核梭杆菌能够抑制机体的免疫反应^[40]。其他研究表明,牙龈卟啉单胞菌通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径促进体外CRC增殖^[41]。此外,致病性大肠埃希菌可以合成环调节蛋白毒素,其包括周期性抑制因子、细胞毒性坏死因子、大肠埃希菌素和细胞致死性扩张毒素等,他们作为基因毒素通过干扰正常的细胞周期发挥作用^[42]。大肠埃希菌还通过诱导巨噬细胞抑制性细胞因子-1促进肿瘤细胞的存活^[43]。研究发现,去除不良和免疫抑制性肠道微生物,如厚壁菌属、变形杆菌属、放线菌属或拟杆菌属的细菌,机体会产生高水平的TNF- α 和 γ 干扰素(IFN- γ)表达,能够增强Th1 CD4⁺细胞和CD8⁺T细胞的抗肿瘤反应^[44],这证明了肠道微生物在肿瘤发生中的作用。

2 湿热蕴结为CRC的关键病机

2.1 正气不足为致病之本 中医认为,大肠癌的病机总属正气不足,《黄帝内经·素问·经脉别论》曰:“勇者气行则已,怯者著而为病也”,《医宗必读》记载:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”,忧思抑郁,脾胃不和,湿热蕴结,日久化毒,乘虚下注,浸淫肠道,气滞血瘀,湿毒瘀滞凝结大肠而致肿瘤;此外,脾为湿土之脏,胃为水谷之海,脾胃不和是湿热内生的关键病变脏腑。癌属“癥瘕、积聚”等范畴,病理性质总属本虚标实,因虚致实。正气不足,影响脾胃运化,脾胃运化失司,水反为湿,谷反为滞,日久化热,湿热蕴结中焦,下注大肠,湿热损伤大肠脉络、脂络,则便血或脓血便,气滞血瘀日久,湿毒瘀滞凝结大肠则肿瘤形成。研究发现,肠癌中医证型中以实证稍多,约为53.3%,而实证中,湿热郁毒证占比最高,约为31.33%^[45],表明湿热蕴结为大肠癌发病的重要原因之一。

2.2 饮食因素诱发病 研究发现,随着近年来生活方式的改变,高热量饮食与癌症的发生关系密切^[46]。恣食膏粱厚味,损伤脾胃功能,以致湿热火毒内生,毒蕴大肠,而致本病发生。在全球范围内,CRC的发病率逐年上升,这与世界各地不均衡的饮食结构有重大关系。胆固醇是维持身体正常功能所需的重要膳食成分;然而,胆固醇水平的紊乱已被证实在肿瘤发生中起着重要作用。此外,大量摄入红肉,其中所含的血红素会增加肠道中毒素的积累,从而增加CRC发生的风险^[47],而增加蔬菜摄入量可能会降低其风险^[48]。研究发现,经常摄入富含红肉、加工肉类、酒精、面包及低膳食纤维的西式饮食人群患CRC风险较高,但经常摄入鱼、奶酪、

水果、蔬菜、茶或咖啡的饮食结构人群则风险较低^[49]。食用红肉和加工肉类会改变肠道微生物组的稳定性,可能会增加多种致癌物如*N*-亚硝基化合物、杂环胺、多环芳烃和三甲胺-*N*-氧化物等的产生^[50]。高热量饮食结构人群体内含硫菌丰度较高,含硫菌如脱硫弧菌、梭杆菌和沃兹沃氏双杆菌,通过产生硫化氢(H_2S),参与CRC的发展。 H_2S 是一种遗传毒素,存在于80%以上的散发性CRC患者体内,以剂量和环境依赖的方式对肠黏膜产生有害影响。已知 H_2S 会破坏细胞DNA,导致基因组不稳定和突变的高发生率。同时 H_2S 还通过MAPK途径阻碍线粒体功能,导致细胞过度生产^[51-52]。研究发现,高脂肪饮食会增加胆汁酸的肠道排泄,胆汁酸可被肠道微生物代谢为脱氧胆酸,损害结肠黏膜,并促进CRC的发展^[53]。高脂肪饮食通过引起肠道微生物生态失调及异常的免疫反应,从而促进CRC的发生。

3 免疫反应-肠道微生物轴与湿热蕴结病机密切相关

3.1 免疫反应是湿热内聚的微观表现 机体的免疫反应是抵御各种外来病原体的保护屏障。机体正常的免疫反应相当于正气卫护机体的外在表现,而正气不足,脾胃水谷不化,日久湿热内生,其性黏滞胶结,导致正气运行受阻、郁结不散则出现异常的免疫反应,研究发现,湿热内聚与异常的免疫反应密切相关,湿热证小鼠体内炎症因子水平显著升高^[54-55];此外,相较于其他证型,大肠湿热证患者体内炎症因子水平最高^[56];基于湿热证证型的客观研究显示,湿热证与体内高炎症因子水平(TNF- α 、IL-6、IL-8等)、体液免疫亢进及细胞免疫状态低下密切相关^[57];同时清热利湿的中药可以改善机体的免疫反应。研究发现,加味三仁汤可通过升高结肠黏膜组织分泌型免疫球蛋白A水平,降低水通道蛋白4水平,升高血浆抗炎因子IL-10水平,降低促炎症因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-2水平,调节氧化应激因子水平来调节机体免疫平衡,改善机体能量代谢,进而达到修复肠黏膜的机械屏障和免疫屏障的目的^[58]。健脾化湿汤可降低患者C反应蛋白、IL-6、降钙素原(PCT)等因子水平,减轻溃疡性结肠炎脾虚湿热证患者炎症反应^[59]。蒿芩清胆汤能够降低患者IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT等炎症因子水平,减轻急性梗阻性化脓性胆管炎(肝胆湿热证)患者的临床症状及炎症反应^[60]。因此,异常的免疫反应与机体正气不足,病邪乘虚致病相一致,机体的免疫异常与人体正气的功能密切相关。故机体的免疫异常

是人体正气不足,湿热毒邪内聚的微观表现。

3.2 肠道微生物失调是毒蕴大肠的生物学基础

肠道微生物形成了一个稳定的群落,然后根据其功能将其分为三类。“有益微生物”“中性微生物”和“致病微生物”^[61]。通常情况下,3种微生物共存,维持肠道生态动态平衡。肠道微生物失调是大肠功能紊乱的表现之一。肠道生态失调是肠道微生物群落之间不平衡,导致多种代谢途径紊乱,肠道通透性增加、影响肠道内外的应激和干扰机体免疫过程,从而促进疾病的发生。从肠道微生物变化可以得出大肠生理功能正常与否。这与中医理论用于疾病诊断时的“见微知著”基本原理相一致。湿热毒邪蕴结大肠,肠道功能受损,导致肠道微生物失调,“有益微生物”的数量减少,而“致病微生物”会迅速繁殖增多^[62],进而引发肠道炎症因子如Th1、Th17和IL-6等大量释放,在疾病的发生发展中发挥关键作用^[63];同时,肠道微生物失调,导致多种代谢途径紊乱,肠道通透性增加、影响肠道内外的应激和干扰机体正常的免疫过程,导致腹泻、便秘、便下赤白脓血、里急后重等毒蕴大肠症状,二者互为因果。湿热证UC小鼠肠道变形菌、拟杆菌属、大肠埃希菌-志贺菌属、副拟杆菌属、瘤胃球菌属相对丰度显著提高^[64]。大肠湿热证UC患者拟杆菌门、厚壁菌门的丰度较健康人低,而变形菌门、疣微菌门的丰度较高^[65]。湿热证大肠癌患者中致病菌(如大肠埃希菌属、别样杆菌属、肠球菌属、嗜胆菌属等)的丰度明显增高^[66]。清热祛湿类中药如白头翁汤^[67]、清肠化湿汤^[68]、肠宁汤^[69]、黄连解毒汤^[70]等通过治疗,能够恢复肠道微生物多样性,增加有益微生物的丰度,抑制致病微生物生长,进而恢复肠道微生物平衡。肠道微生物失调不一定是毒蕴大肠引起的,但以上研究证实毒蕴大肠一定会引起肠道微生物生态失调,因此,毒蕴大肠是肠道微生物失调的生物学基础。

3.3 免疫反应-肠道微生物轴失衡与湿热蕴结病机相契合 正常情况下,肠道免疫与肠道微生物互相协作。肠道微生物分泌促进免疫细胞发育的分子信号,有助于调节免疫反应,而免疫系统促进肠道微生物的生长,有助于维持肠道微生物群落的稳定。微生物和免疫系统之间存在着良性循环,共同促进及维持人体生理功能的正常运行。这在中医学上与正气存内,邪不可干相契合,正气能够维持人体各脏腑经络机能活动的稳定有序,还能够感应传导信息维持机体的整体联系,当湿热毒邪郁

于机体时,就会引发相应正气的积聚,发挥防御及自我修复作用。因此,免疫反应-肠道微生物轴是对CRC中医病机学说的补充。

异常的免疫反应例如慢性炎症影响肠道微生物的组成及变化,肠道微生物失调也会导致异常的免疫反应。慢性炎症影响上皮屏障功能,并导致IECs与具有致癌性的微生物接触。正常情况下,TLRs能够检测出致病微生物,识别细胞内异常情况,并建立免疫应答,因此在免疫系统稳态中发挥重要作用^[71]。但TLRs的异常激活影响正常生理过程,并导致不同类型的炎症性疾病,如IBD、癌症等,因此,TLRs的异常激活被确定在CRC中发挥重要作用。TLRs作为免疫分子可以介导炎症反应,这可能在这一过程中发挥重要作用^[72]。TLR2和TLR4,已经被证明在息肉和CRC发展过程中上调,通过诱导炎症反应,并增加免疫系统对革兰氏阴性细菌结构、细菌成分和代谢产物的刺激,从而促进CRC发生。研究发现,患有腺瘤性息肉和CRC患者的肠道活检标本中的含有较多TLR4(CRC开始和进展期间的关键TLRs)。此外,TLRs与一些肠道致病微生物如牙龈假单胞菌、牛链球菌、ETBF和大肠埃希菌等相对丰度显著相关^[18,73]。由此可知,TLRs通过影响宿主体内稳态和免疫反应,改变肠道微生物群组成从而引发肠道慢性炎症,促进CRC发生。

肠道微生物失调通过诱导结肠组织中的异常免疫反应来削弱肠上皮屏障并形成特定的免疫微环境,在CRC的发展中发挥着关键作用^[74]。如放线菌的次级代谢产物通过抑制细胞因子表达和T细胞增殖而具有免疫抑制活性^[75]。类杆菌和阿克曼菌分解聚糖,特别是黏蛋白,导致炎症因子和病原体在肠道定植。粪肠球菌可通过极化结肠巨噬细胞诱导环氧化酶-2,导致巨噬细胞诱导的“旁观者效应”产生,从而导致染色体不稳定和突变的发生。研究表明,某些大肠埃希菌株促进胞外超氧化物释放,然后被H₂S转化,导致染色体不稳定,破坏IECS DNA并致癌^[4]。肠毒性脆弱类杆菌通过产生肠毒素脆弱素,增强炎症因子分泌,并切割结肠细胞上的E-钙黏蛋白,导致肠道通透性增加^[76]。核梭杆菌通过FadA表面蛋白与E-钙黏蛋白的相互作用直接侵入上皮细胞,诱导炎症变化,从而加速癌细胞增殖。脆弱拟杆菌和粪肠球菌都会产生活性氧,导致结肠细胞氧化损伤。大肠埃希菌已被证明会产生基因毒素大肠埃希菌素,未来可以作为CRC的生物标志物^[77-78]。肠道微生物的失调通过抑制正常

免疫反应,诱导异常的免疫反应,为CRC的发生创造了良好的生存环境。

CRC素有正气不足的病理基础,“邪之所凑,其气必虚”,正气不足,防御功能减弱,无力驱邪外出,病邪郁于机体,影响脾胃运化,湿热内生,气滞血瘀,毒邪结聚,下注大肠,大肠功能受损,导致肠道微生物失调,同时大肠功能受损又加剧了体内湿热毒邪的结聚,免疫反应-肠道微生物轴失衡形成恶性循环,最终导致CRC。

4 小结

肠道微生物对机体免疫系统的发育至关重要。因此,肠道微生物多样性和组成的变化会影响免疫反应的发生。同时,免疫反应能够维持肠道微生物生态平衡,异常的免疫反应也能够直接影响肠道微生物的组成和变化。免疫反应-肠道微生物轴在CRC的发病中至关重要。肠道微生物失调即致病性微生物及其代谢产物增多,通过释放细胞毒素、上调各种促炎因子、及相关细胞通路的激活,促进CRC的发生;异常的免疫反应通过分泌各种炎症细胞、因子引起肠道微生物失调,各种机会性致病微生物增多,加剧炎症反应、促进肿瘤细胞的增殖及免疫逃逸等,促进CRC的发生。基于免疫-肠道微生物为靶点确立治疗大法,具有重要的临床意义。运用现代医学及生物学方法从微观角度阐述CRC湿热蕴结证的病机内涵,以客观的数据使其病机内涵具体化,更具有说服力。CRC以正气不足为病理基础,正气不足,不能抵御病邪,病邪乘虚入侵,正不胜邪而致病邪气郁于机体,久则化热,而邪气愈盛正气愈不足,形成恶性循环,从而疾病迁延难愈。从中医学角度来看,正气不足贯穿CRC全程,根据“邪气盛则实,精气夺则虚”理论为CRC的治疗提供理论依据,祛邪扶正兼顾,使邪气得去,正气得复,机体得安。

中医药在CRC治疗方面已经取得了较大成效^[79],免疫反应-肠道微生物轴导致大肠癌发病的机制还未阐明,但异常的免疫反应和肠道微生物失调之间的串扰确实在大肠癌发病中起到了重要作用。而且治疗方面,中医辨证分析、兼顾标本,具有疗效确切、复发率低及安全性较高等突出优势。但对于中药通过调控免疫-肠道微生物轴治疗CRC的研究鲜少见到,故在实验研究方面多有缺乏。基于肠道微生物与免疫反应之间的复杂关系,未来研究应明确与CRC湿热蕴结证相关的肠道微生物,并阐明与免疫反应之间确切的串扰机制,即如何直接或间接(通过上下游启动因子)发挥作用,以此作为CRC诊断的

生物标志物,为CRC的预防、诊断及治疗提供依据。

随着该研究领域的日益加深,与CRC疾病相关的免疫反应-肠道微生物轴,将成为未来研究的重点。目前重要的是要先开展观察性和介入性研究,结合多组学方法对免疫-肠道微生物轴进行具体证型分析,从相关性研究过渡到因果研究,以此来阐明CRC湿热蕴结证及其他各个证型的免疫-肠道微生物轴的变化及相应的发病机制。随着多组学研究的开展,筛选出中药有效成分,靶向干预免疫-肠道微生物轴,从而为中医药防治大肠癌提供新的诊疗思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] CHEN M, LI C, LUO Q, et al. LncRNA LINC02257: A potential biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. *J Oncol*, 2022, doi: 10.1155/2022/4330630.
- [3] HIBBERD A A, LYRA A, OUWEHAND A C, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000145.
- [4] ARTEMEV A, NAIK S, POUGNO A, et al. The association of microbiome dysbiosis with colorectal cancer[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22156.
- [5] KESHAVARZ SHAHBAZ S, KOUISHKI K, AYATI SH, et al. Inflammasomes and colorectal cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2172.
- [6] ASADZADEH AGHDAEI H, REZASOLTANI S, OLFATIFAR M, et al. Expression of Toll-like receptors 2, 4 and 5 in relation to gut microbiota in colon neoplasm patients with and without inflammatory bowel disease [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14(3): 188-195.
- [7] LUCAS C, BARNICH N, NGUYEN H T T. Microbiota, inflammation and colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1310.
- [8] ALSINA M, MOEHLER M, HIERRO C, et al. Immunotherapy for gastric cancer: A focus on immune checkpoints[J]. *Target Oncol*, 2016, 11(4): 469-477.
- [9] SWANN J B, SMYTH M J. Immune surveillance of tumors[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1137-1146.
- [10] REFOLO M G, LOTESORIERE C, MESSA C, et al. Integrated immune gene expression signature and molecular classification in gastric cancer: New insights

- [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(2): 633-646.
- [11] YAO H, WANG S, ZHOU X, et al. Sting promotes proliferation and induces drug resistance in colorectal cancer by regulating the AMPK-mTOR pathway[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(5): 2458-2471.
- [12] DANG J, HE Z, CUI X, et al. The role of IL-37 and IL-38 in colorectal cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.811025.
- [13] XING C, DU Y, DUAN T, et al. Interaction between microbiota and immunity and its implication in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.963819.
- [14] TERZIĆ J, GRIVENNIKOV S, KARIN E, et al. Inflammation and colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2101-2114.
- [15] FRANCESCONI R, HOU V, GRIVENNIKOV S I. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(2): 409-418.
- [16] REN J, ZHANG P, LI Z, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs, genetic risk, and environmental risk factors with incidence of colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(20): 5138.
- [17] REZASOLTANI S, SHARAFKHAH M, ASADZADEH AGHDAEI H, et al. Applying simple linear combination, multiple logistic and factor analysis methods for candidate fecal bacteria as novel biomarkers for early detection of adenomatous polyps and colon cancer [J]. *J Microbiol Methods*, 2018, 155: 82-88.
- [18] MENG W, LI Z, ZHANG Y, et al. Zhenqi Fuzheng formula inhibits the growth of colorectal tumors by modulating intestinal microflora-mediated immune function [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(11): 4769-4785.
- [19] GAGNIÈRE J, RAISCH J, VEZIANI J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 501-518.
- [20] IYADORAI T, MARIAPPAN V, VELLASAMY K M, et al. Prevalence and association of pks⁺ *Escherichia coli* with colorectal cancer in patients at the University malaya medical centre, malaysia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0228217.
- [21] ARTHUR J C, PEREZ-CHANONA E, MÜHLBAUER M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 120-123.
- [22] GETHINGS-BEHNCKE C, COLEMAN H G, JORDA H W T, et al. *Fusobacterium nucleatum* in the colorectum and its association with cancer risk and

- survival; A systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(3): 539-548.
- [23] HASHEMI GORADEL N, HEIDARZADEH S, JAHANGIRI S, et al. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A mechanistic overview[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2337-2344.
- [24] DEJEA C M, FATHI P, CRAIG J M, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375):592-597.
- [25] CHUNG L, THIELE ORBERG E, GEIS A L, et al. *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2):203-214.
- [26] LONG X, WONG C C, TONG L, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(12):2319-2330.
- [27] WEST N R, MCCUAIG S, FRANCHINI F, et al. Emerging cytokine networks in colorectal cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(10):615-629.
- [28] ALAM A, LEONI G, QUIROS M, et al. The microenvironment of injured murine Gut elicits a local pro-restitutive microbiota[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1:15021.
- [29] WANG L, TANG L, FENG Y, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11):1988-1997.
- [30] CHEN D, JIN D, HUANG S, et al. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and Gut microbiota[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:456-467.
- [31] LIU M, XIE W, WAN X, et al. *Clostridium butyricum* modulates gut microbiota and reduces colitis associated colon cancer in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106862.
- [32] XING J, LIAO Y, ZHANG H, et al. Impacts of microRNAs induced by the Gut microbiome on regulating the development of colorectal cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:804689.
- [33] NICHOLSON J K, HOLMES E, KINROSS J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. *Science*, 2012, 336(6086):1262-1267.
- [34] ADEME M. Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(10):1074-1080.
- [35] LIN Y, KONG D X, ZHANG Y N. Does the microbiota composition influence the efficacy of colorectal cancer immunotherapy? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:852194. doi:10.3389/fonc.2022.852194.
- [36] LEISTER H, KRAUSE F F, MAHDAVI R, et al. The role of immunoproteasomes in tumor-immune cell interactions in melanoma and colon cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2022, 70(1):5.
- [37] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
- [38] RUBINSTEIN M R, WANG X, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2):195-206.
- [39] SCHMITT M, GRETEN F R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(10):653-667.
- [40] KIM J, LEE H K. Potential role of the gut microbiome in colorectal cancer progression[J]. *Front Immunol*, 2022, doi:10.3389/fimmu.2021.807648.
- [41] GUARDAMAGNA M, BERCIAÑO-GUERRERO M A, VILLAESCUSA-GONZÁLEZ B, et al. Gut microbiota and therapy in metastatic melanoma: Focus on MAPK pathway inhibition [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11990.
- [42] TAIEB F, PETIT C, NOUGAYRÈDE J P, et al. The enterobacterial genotoxins: Cytolethal distending toxin and colibactin [J]. *Eco Sal Plus*, 2016, 7(1): 10.1128.
- [43] RAISCH J, ROLHION N, DUBOIS A, et al. Intracellular colon cancer-associated *Escherichia coli* promote protumoral activities of human macrophages by inducing sustained COX-2 expression [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(3):296-307.
- [44] DEROSA L, ROUTY B, DESILETS A, et al. Microbiota-centered interventions: The next breakthrough in immuno-oncology? [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10):2396-2412.
- [45] 王蕾, 谢智慧, 吴平. 结肠癌患者中医证型分布与营养标志物的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1829-1835.

- [46] ALRAHAWY M, JAVED S, ATIF H, et al. Microbiome and colorectal cancer management [J]. *Cureus*, 2022, 14(10):e30720.
- [47] KRUGER C, ZHOU Y. Red meat and colon cancer: A review of mechanistic evidence for heme in the context of risk assessment methodology [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118:131-153.
- [48] SMITH K S, RANEY S V, GREENE M W, et al. Development and validation of the dietary habits and colon cancer beliefs survey (DHCCBS): An instrument assessing health beliefs related to red meat and green leafy vegetable consumption [J]. *J Oncol*, 2019, doi:10.1155/2019/2326808.
- [49] BRADBURY K E, MURPHY N, KEY T J. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: A prospective study [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(1):246-258.
- [50] NOGACKA A M, GÓMEZ-MARTÍN M, SUÁREZ A, et al. Xenobiotics formed during food processing: Their relation with the intestinal microbiota and colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):2051.
- [51] DAHMUS J D, KOTLER D L, KASTENBERG D M, et al. The gut microbiome and colorectal cancer: A review of bacterial pathogenesis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4):769-777.
- [52] OMAR AL-HASSI H, NG O, BEOOKES M. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2018, 67(2):395.
- [53] ZHOU E, RIFKIN S. Colorectal cancer and diet: Risk versus prevention, is diet an intervention? [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50(1):101-111.
- [54] 王婷, 郑锋玲, 骆欢欢. 岭南温病湿热证小鼠模型的建立及肠道菌群的研究分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6):1361-1365.
- [55] 甘斌, 李华南, 李松, 等. 基于脂代谢和炎症反应探讨两种湿热证痛风性关节炎大鼠模型的构建 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(1):26-33.
- [56] 张天涵, 沈洪. 溃疡性结肠炎及其中医辨证分型与炎症活动性指标的相关性分析 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(8):685-690.
- [57] 李妮娇, 王君, 姚树坤. 湿热证与肝脏炎症指标的相关性研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(3):294-295.
- [58] 崔瑾, 张振巍. 加味三仁汤对脾胃湿热证大鼠氧化应激、能量代谢及免疫平衡的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44(11):3677-3680.
- [59] 朱晓燕, 曲小青, 王丽佳. 健脾化湿汤治疗溃疡性结肠炎脾虚湿热证的疗效观察 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(14):43-45.
- [60] 苏家辉, 谭嘉斌, 陶银, 等. 蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎(肝胆湿热证)的疗效分析 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(5):872-875.
- [61] YANG T, RICHARDS E M, PEPINE C J, et al. The gut microbiota and the brain-Gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7):442-456.
- [62] ZHANG H, HUANG Y, LI X, et al. Dynamic process of secondary pulmonary infection in mice with intracerebral hemorrhage [J]. *Front Immunol*, 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.767155.
- [63] HENRY N, FRANK J, MCLOUTH C, et al. Short chain fatty acids taken at time of thrombectomy in acute ischemic stroke patients are independent of stroke severity but associated with inflammatory markers and worse symptoms at discharge [J]. *Front Immunol*, 2022, doi:10.3389/fimmu.2021.797302.
- [64] 莫晓玮, 唐凯锐, 王静. 黄芩汤对溃疡性结肠炎湿热证小鼠肠道菌群的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(6):917-922.
- [65] 丁庞华, 李军祥, 郭一, 等. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎大肠湿热证患者肠道菌群多样性的研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(6):967-973.
- [66] 周晔祿, 赵玲, 贾茹, 等. 湿热证大肠癌患者肠道菌群对AOM/DSS小鼠肠癌发生的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5):2842-2846.
- [67] 鲍炳州, 朱超, 吴生兵, 等. 基于16S rDNA测序技术探索白头翁汤灌肠对湿热型溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(6):62-68.
- [68] 高翔, 李萍, 田敬华, 等. 清肠化湿汤对肠道细菌增殖影响的体外研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(3):974-977.
- [69] 苗斌, 王海芹, 郑树清. 肠宁汤对急性溃疡性结肠炎(湿热证)大鼠免疫功能、细胞炎症因子及肠道菌群的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(10):1747-1750.
- [70] YUAN Z, YANG L, ZHANG X, et al. Therapeutic effect of *N*-butanol fraction of Huang-lian-Jie-du decoction on ulcerative colitis and its regulation on intestinal flora in colitis mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109638.
- [71] GAO R, GAO Z, HUANG L, et al. Gut microbiota and colorectal cancer [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(5):757-769.
- [72] GALEMA H A, MEIJER R, LAUWERENDS L J, et al. Fluorescence-guided surgery in colorectal cancer; A review on clinical results and future perspectives [J].

- Eur J Surg Oncol,2022,48(4):810-821.
- [73] LU X, ZHENG Y, WEN F, et al. Effectiveness and safety of oral chinese patent medicines combined with chemotherapy for gastric cancer: A bayesian network meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, doi:10.1155/2020/8016531.
- [74] SI H, YANG Q, HU H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora[J]. Semin Cancer Biol, 2021,70:3-10.
- [75] WEI W, ZHOU Y, CHEN F, et al. Isolation, diversity, and antimicrobial and immunomodulatory activities of endophytic actinobacteria from tea cultivars Zijuan and Yunkang-10 (camellia sinensis var. assamica) [J]. Front Microbiol, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.01304.
- [76] MONTALBAN-ARQUES A, SCHARL M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. E Bio Medicine,2019,48:648-655.
- [77] VEZIAN J, VILLÉGER R, BARNICH N, et al. Gut microbiota as potential biomarker and/or therapeutic target to improve the management of cancer: Focus on colibactin-producing escherichia coli in colorectal cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (9):2215.
- [78] STRAKOVA N, KORENA K, KARPISKOVA R. Klebsiella pneumoniae producing bacterial toxin colibactin as a risk of colorectal cancer development - A systematic review [J]. Toxicon, 2021, 197: 126-135.
- [79] 白姣姣,阿丽亚·依拉木,阿布都艾则孜·艾尔肯,等. 中药复方及单体治疗结肠癌药效与机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(4):246-252.

[责任编辑 张丰丰]

·书讯·

微创颅内血肿清除术治疗自发性脑出血的临床应用效果分析 ——评《脑出血诊疗手册》

在临床中,自发性脑出血属于一种较为常见的神经外科疾病,自发性脑出血一般是指在无明显外因作用下引起的脑实质内大小动静脉及毛细血管等出现自发性破裂的现象,导致患者出现脑内出血的症状,属于神经外科常见的一种危急重症,具有高发病率、高残疾率、高死亡率三大特点。自发性脑出血救治不及时会带来不可预知的危险,甚至导致患者死亡。针对自发性脑出血患者的治疗,传统治疗方法为开颅手术,创伤大,费用消耗大,目前临床治疗中已开始采用微创颅内血肿清除术,具有手术时间短,创伤小、并发症少、术后恢复快的优点。

《脑出血诊疗手册》由秦海强编写,北京大学医学出版社出版。在我国由于多方面原因,基层医院医师在学习和掌握新知识方面面临着更大的挑战,虽然目前通过网络可以快速查阅相关知识,但搜索到的信息多是零散甚至碎片化的,并不能取代传统的专业书籍。近年来,我国学者在脑出血微创治疗方面积累了大量经验,涌现出许多实用的手术治疗方法,从开颅手术到微创锁孔手术,从粗略定位到精确三维定位,从硬通道到定向软通道等,该书按照高血压脑出血的发病部位将有代表性的各种手术方法、手术技巧和手术并发症一一呈现,编排形式以图片展示为主,同时辅以简洁的文字说明,以便于读者理解和掌握。以往的脑出血诊疗书籍多针对学科前沿方向或高校教育编写,缺少针对基层医院的、简单实用的脑出血诊疗常规手册。此书目的就在于为广大基层医院的医务工作者提供简单、可读性强的诊疗常规,从病因和发病机制、急诊处理、影像学判读、急性期内外科治疗、康复及预后评价等方面进行详尽系统的阐述,希望对基层医院从事脑出血诊疗的医师提供切实的帮助。

根据《脑出血诊疗手册》一书中介绍的相关理论及方法,以下简要探讨微创颅内血肿清除术治疗自发性脑出血的临床应用效果,以期临床自发性脑出血患者的治疗提供有效借鉴。自发性脑出血多见于中老年人,尤其是高血压、动脉硬化病史患者,常由情绪波动、劳累、饮酒等诱发产生,自发性脑出血是常见的死亡率和致残率均高的卒中类型,及时合理的治疗有助于改善患者的预后、提高其生活质量。目前,脑出血的治疗必须遵循个体化的原则,才能有效地降低病死率及致残率,提高整体治疗水平,治疗自发性脑出血最有效的方法是外科手术,手术的目的是及时彻底清除颅内血肿,减轻对脑组织的压迫及脑干损伤,减少某些内源性毒素对脑细胞的毒性作用,以往患者行开颅血肿清除术时,会采取常规骨瓣开颅,该手术虽能在直视下清除颅内血肿,充分减压,但对患者的创伤较大,极易引起术后感染;而微创颅内血肿清除术简化了手术操作,可在直视下吸除、钳取血肿,辅以显微神经外科良好的照明和放大功能,微创颅内血肿清除术术前会行颅脑CT检查确定穿刺点,随后根据穿刺部位施在局部麻醉下操作,穿刺点及穿刺方向会根据血肿形态合理选择。术后根据脑CT结果,当血肿残余量不足术前20%时拔除引流管,微创颅内血肿清除术相比于开颅血肿清除术,不仅能够有效的改善自发性脑出血患者的神经功能缺损状况,提升其上肢运动功能及日常生活活动能力,而且定位简单、穿刺时对脑组织损伤小、路径短、血肿清除彻底、术后恢复快,同时微创颅内血肿清除术后肺炎发病率、气管切开率、消化道出血率,比全麻明显降低;但是有活动性出血、血块较硬、血肿量较大接近或已出现脑疝的患者,应用穿刺针后抽吸血肿困难,脑疝难以解除,要及时开颅清除血肿,解除脑疝,必要时去骨瓣减压。总之,微创颅内血肿清除术治疗自发性脑出血,与内科保守治疗和传统开颅手术相比,微创手术患者生存质量、存活率均明显提升,可以有效改善患者神经功能缺损状况,提升上肢运动功能及日常生活活动能力,值得在临床实际操作中推广应用。

(作者蔡四宝,中国人民武装警察部队海警总队医院,浙江 嘉兴 314000)