

## 中药及活性成分影响肠道菌群干预肺癌治疗的研究进展

廖昱, 文艳萍, 刘苓霜\*

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

**[摘要]** 肺癌作为发病率和死亡率均居世界前列的恶性肿瘤,给全人类的身体健康和生命安全带来巨大威胁,多数肺癌患者在确诊时已经处于晚期阶段,而晚期肺癌的治疗往往给患者带来沉重的精神压力和经济负担,却收效甚微,因此,肺癌的早期诊断和治疗现已成为困扰医学研究者的一大难题,在当前化疗、免疫治疗、靶向治疗等主要治疗手段仍存在难以耐受、疾病耐药等问题的情况下,人类亟需寻求治疗肺癌的新方法。目前,肠道菌群与疾病发生、发展、预后的关系及通过调节肠道菌群治疗疾病已成为医学研究的热门领域。肺癌患者与健康人在肠道菌群上存在显著差异,肠道微生物可以通过肠肺轴作用于呼吸系统,进而影响肺癌等呼吸系统疾病的发生、发展和预后。中药作为我国特有的治病手段,能有效延缓肿瘤进展、防止肿瘤术后复发转移、减少治疗过程中的并发症、提高患者生活质量、延长患者生存期,因此广泛地参与到恶性肿瘤的治疗过程中,一些中药单体、中药复方和活性成分被发现能调节肠道菌群,并通过影响肠道菌群的方式调节机体代谢、控制炎症反应、构筑免疫屏障,或与多种肺癌治疗手段发挥协同作用,进而达到抗肿瘤的目的。现该文对中药及其有效成分调节肠道菌群、创造抑瘤微环境、干预肺癌治疗的有关研究进行系统综述,以期肺癌治疗提供新的研究思路。

**[关键词]** 肺癌; 肠道菌群; 肠肺轴; 中药; 活性成分

**[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(2023)24-0194-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230826

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230215.1459.008>

**[网络出版日期]** 2023-02-16 11:44:47

## Intervention of Lung Cancer by Chinese Medicine and Active Components via Affecting Gut Microbiota: A Review

LIAO Yu, WEN Yanping, LIU Lingshuang\*

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** As a malignancy with the highest morbidity and mortality in the world, lung cancer poses a huge threat to the health and life safety of all human beings. Most lung cancer patients are already in the advanced stage when they are diagnosed, and the treatment of advanced lung cancer often brings heavy mental pressure and economic burden to patients but has little effect. Therefore, the early diagnosis and treatment of lung cancer has become a major problem for medical researchers. At present, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, and other treatment methods still have problems such as intolerance of patients and drug resistance, so there is an urgent need for human beings to seek new methods to treat lung cancer. Currently, the relationship between gut microbiota and disease occurrence, development, and prognosis, and the treatment of diseases by regulating gut microbiota have become a hot field of medical research. There are significant differences in gut microbiota between lung cancer patients and healthy people. Intestinal microorganisms can act on the respiratory system through the gut-lung axis, thereby affecting the occurrence, development, and

**[收稿日期]** 2022-09-20

**[基金项目]** 上海市自然科学基金项目(21ZR1463700);上海市中医肿瘤临床医学研究中心项目(21MC1930500);上海市卫生健康委员会面上项目(202140370)

**[第一作者]** 廖昱,在读硕士,住院医师,从事中医药防治肿瘤疾病的临床与基础研究,E-mail:1017456532@qq.com

**[通信作者]** \*刘苓霜,硕士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治肿瘤疾病的临床与基础研究,E-mail:liuls107@163.com

prognosis of lung cancer and other respiratory diseases. As a peculiar means of treatment in China, Chinese medicine can effectively delay tumor progression, prevent postoperative recurrence and metastasis, reduce complications in the course of treatment, improve the quality of life, and prolong the survival of patients. Therefore, Chinese medicine is widely involved in the treatment of malignancies. Some Chinese medicine monomers, compounds, and active components have been found to regulate the gut microbiota. They can regulate the metabolism of the body, control the inflammatory response, build an immune barrier, or play a synergistic effect with various lung cancer treatments by affecting gut microbiota, so as to achieve the anti-tumor purpose. This article systematically reviewed the research on Chinese medicine and effective components in regulating gut microbiota, creating tumor-suppressing microenvironment, and intervening in the treatment of lung cancer, in order to provide new research ideas for the treatment of lung cancer.

**[Keywords]** lung cancer; gut microbiota; gut-lung axis; Chinese medicine; active components

肺癌是我国乃至全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,2020年全球新增肺癌患者数达220万,死亡患者数则达到180万,肺癌现已成为困扰各国的主要公共卫生问题<sup>[1]</sup>,在我国,肺癌的发病率和死亡率更是高居恶性肿瘤首位,并且仍有逐年攀升的趋势<sup>[2]</sup>。目前肺癌的治疗主要有手术、化疗、免疫、靶向等方式,但仍不可避免地存在肿瘤复发转移、治疗方案难以耐受、免疫逃逸、靶向基因耐药等问题,因而亟需寻找肺癌治疗的新手段。

通过干预肠道微生物进而治疗各种疾病已成为时下医学研究的热点,BUDDEN等<sup>[3]</sup>发现,肠道微生物可以通过肠肺轴作用于呼吸系统,微生物组成与功能的变化通过直接短暂定植、产生菌群代谢物及衍生物的方式影响着某些疾病的发生、发展和预后,淋巴、血液循环为这一过程提供了生理途径,呼吸道与胃肠道相同的胚胎来源则作为这一理论的组织胚胎学基础,也正因此,利用肠道微生物区系治疗肺部的肿瘤疾患显示出了不俗的潜在价值。ZHAO等<sup>[4]</sup>认为,微生物群落通过调节免疫应答及炎症反应、自身及宿主的代谢、遗传毒性和毒力效应影响肺癌。中医药作为防治恶性肿瘤的重要手段之一,扶正祛邪,在调节肠道菌群、增加益生菌、减少有害菌、维持菌群稳态等方面亦有其独特的优势,在此,对中药及其活性成分通过影响肠道菌群干预肺癌治疗的相关研究进行综述,以期对中医药治疗肺癌提供新的理论依据。

## 1 肠道菌群干预肺癌治疗的中西医理论基础

### 1.1 肠肺轴理论与肠道菌群干预肺癌的相关机制

众多学者的研究表明了肺癌患者与健康人在肠道菌群的构成上存在差异,这种差异可能成为影响肺癌发生发展的重要因素。与健康人相比,肺癌患者的肠道菌群中肠球菌(*Enterococcus*)、拟杆菌

(*Bacteroidetes*)、梭杆菌(*Fusobacteria*)、蓝细菌(*Cyanobacteria*)、螺旋菌(*Spirochaete*)、黏胶球形菌(*Lentisphaerae*)的水平较高,厚壁菌(*Firmicutes*)、疣微菌(*Verrucomicrobia*)、放线菌(*Actinobacteria*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)及普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、柔嫩梭菌(*Clostridium leptum*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridial cluster*)、瘤胃球菌(*Ruminococcus spp*)、罗氏菌(*Roseburia*)等肠道产丁酸菌的水平较低<sup>[5-7]</sup>,特定的肠道微生物特征可以作为早期肺癌的潜在预测指征<sup>[8]</sup>,肠道微生物多样性高<sup>[9]</sup>及含有较多双歧杆菌、产气柯林斯菌(*Collinsella aerofaciens*)<sup>[10]</sup>的肺癌患者被证实具有更好的治疗应答与更长的无进展生存期(PFS)。对此,有学者提出了肠肺轴理论,即肠道微生物群通过调节免疫、代谢和炎症反应,促进或抑制现有的肺癌治疗手段,直接或间接地影响肺癌发生和发展。

**1.1.1 肠道微生物调节免疫、代谢和炎症反应** 肠道微生物能通过调节免疫系统直接对肿瘤细胞起到杀伤作用。肠道菌群产生的病原体相关分子模式(PAMPs),如革兰氏阴性菌的脂多糖、革兰氏阳性菌的肽聚糖、分枝杆菌的糖脂等,可作为肠上皮细胞表面不同Toll样受体(TLR)的配体<sup>[11]</sup>,激活TLR先天适应性免疫应答<sup>[12]</sup>,其中TLR3、TLR5通过增加细胞增殖抑制免疫细胞(自然杀伤细胞、M1型巨噬细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞)数量、触发炎症细胞因子分泌、诱导嗜中性粒细胞浸润等方式刺激癌细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

其次,肠道微生物作为人体食物消化的关键参与者,提取、合成营养物质的同时产生各种代谢产物,这些源自肠道菌群的营养物质和代谢产物参与免疫系统的发育、稳态和功能<sup>[14]</sup>,进而影响抗肿瘤进程。目前研究多聚焦在短链脂肪酸(SCFAs)上,

是由拟杆菌、双歧杆菌、瘤胃球菌等对碳水化合物或蛋白质、氨基酸的发酵产物。丙酸、乙酸、丁酸等短链脂肪酸可以与G蛋白偶联受体(GPR)GPR41、GPR43、GPR109结合,作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)调节上皮和免疫细胞功能<sup>[15]</sup>,并通过诱导细胞凋亡、抗血管生成、抗细胞增殖、抑制转移和降低侵袭能力等方式起到抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>,体外实验研究表明,丁酸能使抑癌基因p21的转录水平增加4倍以上,抑制细胞增殖中的DNA(脱氧核糖核酸)复制,使肿瘤细胞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>周期时间增加,S周期时间减少,阻滞细胞周期,并且增强肿瘤细胞凋亡信号死亡因子/死亡因子配体细胞凋亡信号(Fas/FasL)的表达,还通过Ca<sup>2+</sup>在线粒体中过量募集,引起线粒体损伤,进而介导肿瘤细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

此外,炎症反应被认为与癌症的发生和发展关系密切,抑制炎症损害正常肺组织对于防治肿瘤有重要意义。有研究表明,肺部炎症病灶中激活的白细胞释放出的氧自由基促进活性羰基形成,这些羰基不仅通过引起DNA损伤诱发肿瘤,还直接干预宿主免疫,阻止相关肿瘤抑制蛋白生成<sup>[18]</sup>。此时,肠道微生物可以通过影响肺部的炎症反应发挥抗肿瘤作用<sup>[19]</sup>。例如其在宿主罹患肺炎球菌性肺炎期间,作为保护性介质,增强肺巨噬细胞的功能,帮助肺部细菌计数、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、感染后6 h白细胞介素(IL)恢复正常水平,减轻炎症反应、器官损伤和细菌进一步传播<sup>[20]</sup>。

**1.1.2 肠道菌群与肺癌治疗手段的协同和抑制作用** 许多情况下,现有化疗、免疫治疗等肺癌疗法发挥治疗效果离不开健康肠道菌群的参与。有学者利用抗生素预先处理杀灭肠道微生物,导致促炎基因诱导减少,活性氧(ROS)生成所依赖的NADPH氧化酶(NOX)1与NOX2表达下调,奥沙利铂难以通过诱导ROS生成、损伤DNA的方式对肿瘤产生细胞增殖抑制作用<sup>[21]</sup>。腐败拟杆菌(*Alistipes putredinis*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)和普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)富集的患者在响应抗程序性死亡受体-1(PD-1)治疗时,外周血中记忆CD8<sup>+</sup>T细胞与自然杀伤细胞的频率更高,其PFS明显延长<sup>[22]</sup>。嗜黏蛋白阿克曼菌能增加CC趋化因子受体9<sup>+</sup>趋化因子受体3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞募集到肿瘤组织,以白细胞介素-12(IL-2)依赖的方式恢复PD-1阻滞剂的疗效<sup>[23]</sup>。双歧杆菌能诱导增强树突状细胞的功能,启动CD8<sup>+</sup>T细胞的合成及在肿瘤微环境中的聚集,提高程序性死亡配体-1

(PD-L1)抑制剂的疗效<sup>[24]</sup>。脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)能通过影响IL-12依赖的Th1细胞介导的免疫反应[辅助性T细胞1(Th1)免疫反应],促进瘤内树突状细胞的成熟,帮助T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)抑制剂实现免疫应答<sup>[25]</sup>。

尽管许多种类的肠道菌被证实对肺癌的治疗有积极意义,但仍然存在一些“有害菌”,其代谢产物的累积效应与癌症的发生和进展相关<sup>[26]</sup>。例如厚壁菌门的梭菌属和真杆菌属代谢胆汁酸产生的脱氧胆酸和石胆酸会促进活性氧和活性氮(RNS)的生成,抑制DNA修复酶,进而导致DNA损伤与癌症发生<sup>[27]</sup>。还有的细菌则产生基因毒素,例如细胞致死性膨胀毒素(大肠埃希菌、幽门螺杆菌等革兰氏阴性菌产生)、伤寒毒素(伤寒沙门氏菌产生)、基因毒素colobactin(大肠埃希菌产生)、硫化氢(硫酸盐还原菌产生)<sup>[28]</sup>等,这些毒素生成的自由基影响DNA修复,由此导致基因组损伤,在宿主体内引起癌变<sup>[29]</sup>。梭状芽孢杆菌能够激活肠上皮细胞在结肠内产生 $\beta$ 转化生长因子及其他分子,促进表达IL-10的调节T细胞(Treg)发育,实现免疫抑制效果,同时梭菌的定植也使叉头框蛋白P3(FoxP3<sup>+</sup>)调节T细胞表达高水平CTLA-4,帮助肿瘤实现免疫逃逸,这种免疫状态影响不仅发生在肠内,也可发生在肺、肝脏、脾脏等<sup>[30]</sup>。脆弱拟杆菌定植期间产生的免疫调节分子多糖能介导CD4<sup>+</sup>T细胞转化为FoxP3<sup>+</sup>调节T细胞,并生产IL-10发挥免疫抑制作用<sup>[31]</sup>。综上,有害菌及肠道菌群的紊乱可能会通过代谢产物或干扰抗肿瘤免疫的方式加快肺癌的进展。

**1.2 中医从肠论治肺癌的理论及临床实践** 中医素有“肺与大肠相表里”的论述,并以此作为肺病从肠论治的重要理论依据<sup>[32]</sup>,肺为脏属阴,大肠为腑属阳,二者经由经脉的络属而构成脏腑表里关系,大肠腑气不通、传导不利,会影响肺气的宣发肃降,气机郁遏、郁久成疾。此外,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,脾失健运,津聚为痰,痰毒内聚,亦可导致肺癌。积病日久,邪伤正气,此时顾护胃气又显得尤为重要,因而临床上除肺病治肺外,也有众多肺肠同治或从脾胃入手治疗肺癌的例子,如通腑治肺,给邪以出路,又在攻伐之余,配合培土生金法,祛邪而不伤正,收效明显。

在从肠论治肺癌的临床实例报道中,当代医家对这一思想各有继承和发扬,同时也取得了不俗的疗效,潘敏求在治疗肺癌时常常配伍大黄、厚朴等



行气泻下的药物,以达到荡涤肠道、肃清肺气的目的<sup>[33]</sup>。贾英杰教授认识到胃肠道与肺之间经络构成、生理病理上关系密切,通过宣肺通腑、活血通腑<sup>[34]</sup>,调理脾胃和气血升降<sup>[35]</sup>等方式治疗肺癌,其2008年通腑法治疗肺癌验案中,患者因放化疗所致毒热与肠中浊气焦灼瘀滞,单纯宣肺化痰难解日久劳嗽、热毒伤津之苦,果断投以承气辈、枳壳、槟榔、葶苈子等通降阳明腑气,令阳热毒邪随大便而去,7剂之后患者复诊时,此前咳嗽咯痰、齿龈肿痛等症已基本缓解<sup>[36]</sup>。国医大师周岱翰认为脾虚痰湿是肺癌的关键病机之一,运用星夏健脾饮培土生金、益气除痰治疗肺癌<sup>[37]</sup>。陈玉超辨治肺癌痰证也着眼于调理脾胃气机,其2015年治疗一ⅢA期肺鳞癌术后患者<sup>[38]</sup>,症见咳嗽痰多、恶心纳少、大便秘结、苔黄质腻,证属脾失健运、痰浊内生、痰瘀毒互结,治拟补气健脾、理气化痰、活血化瘀解毒,药用南沙参、杏仁、苏子、陈皮、半夏、茯苓、芥子等,其中陈皮配半夏以理气健脾、化痰燥湿,苦杏仁、紫苏子、炒芥子既宣通肺气又提壶揭盖,该方有效缓解了患者的不适症状并提高其生活质量,此后患者定期随访、临证加减,2年余未见复发转移。国医大师刘嘉湘创立“扶正治癌”理论,提出正气亏虚为肺癌发病之本,脾胃虚弱乃正气亏虚之源,处方用药处处体现顾护脾胃的治疗理念<sup>[39]</sup>。解建国针对肺癌的治疗亦主张治病求本,创立培土生金八法<sup>[40]</sup>。霍介格2017年以“伏毒”立论治疗一广泛期小细胞肺癌患者<sup>[41]</sup>,兼顾正虚,方中施以炒白术、炒麦芽、法半夏、茯苓、陈皮等健脾益胃之品,扶助患者正气以祛内生癌毒,并能耐受外来化疗药毒,此患者初诊时已属后线治疗,化疗后胃肠道反应及神经不良反应明显,两肺及骨多发转移,并伴有心包积液和两侧胸腔积液,定期服用此方同时配合化疗,各种不适症状基本消失,生存期2年余且仍在定期随访,疗效显著。

## 2 中药及活性成分通过影响肠道菌群治疗肺癌

许多中药及其活性成分具有调节肠道菌群的作用,通过增加益生菌,减少有害菌的方式发挥抗肿瘤效果。此外,某些中药经过口服后,在胃肠道内经肠道微生物代谢,产生的代谢产物也具有抗肿瘤效果<sup>[42]</sup>。

### 2.1 中药单体及活性成分

**2.1.1 多糖类** 在调节肠道菌群影响抗肿瘤免疫领域,中药多糖是当前研究最为广泛而深入的单体物质,其能有效调整各种肠道微生物的比例,进而

调节细胞因子、免疫相关细胞,激活肿瘤抑制性通路。例如白术多糖对乳杆菌和双歧杆菌这两类益生菌有良好的促生长作用,尤其是对植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*)的促生长效果最佳<sup>[43]</sup>。双歧杆菌可以通过增强肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞活性、激活树突状细胞中I型干扰素(IFN)信号传导、阻断CD47信号分子、增强常规树突状细胞依赖性的Th1细胞通路发挥抗肿瘤效果<sup>[44]</sup>。其中的动物双歧杆菌能促进含半胱氨酸的胱天蛋白酶(Caspase)-8、Caspase-3、Bid和Bak基因及蛋白的表达,激活Fas/CD95通路,提高肺癌小鼠的免疫力。GUI等<sup>[45]</sup>的研究证实乳杆菌(*Lactobacillus*)联合治疗可以上调CD8<sup>+</sup>T细胞中 $\gamma$ 干扰素、颗粒酶B(GZMB)、穿孔素1(PRF1)表达,增强顺铂的抗肿瘤生长和促凋亡作用。黄芪多糖和炙黄芪多糖则被发现能增加肠道乳杆菌占比,炙黄芪多糖还能显著增加罗氏菌等益生菌的占比<sup>[46]</sup>,罗氏菌被认为是重要的短链脂肪酸产生菌,其代谢生成的丁酸盐通过降低核内原癌基因(c-Myc)表达抑制微小RNA-92a(miR-92a)转录,进而抑制非小细胞肺癌细胞增殖和血管生成<sup>[47]</sup>。此外山药多糖、蒲公英多糖等<sup>[48-58]</sup>,见表1,在促进益生菌增殖、提高菌种多样性、调节抗肿瘤免疫功能等方面也发挥着积极作用。

**2.1.2 皂苷类** 皂苷类也是许多中药富含的活性成分,可以与肠道菌群相互作用,或通过转化形成次级代谢产物的形式提高肠道益生菌的丰度,降低致病菌的丰度,进而加强抑癌信号传导,或减少致癌物质,最终发挥抗肿瘤作用<sup>[59]</sup>。例如白头翁皂苷能显著提高大鼠肠道菌群中阿克曼菌属(*Akkermansia*)的丰度<sup>[60]</sup>,阿克曼菌代谢嘌呤产生的肌苷,则能提高肿瘤细胞递呈肿瘤抗原的能力<sup>[61]</sup>,并通过肌苷-2a型腺苷受体(A2aR)-环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶A(PKA)信号级联反应刺激cAMP反应元件结合蛋白(pCREB)磷酸化,促进Th1细胞在肿瘤微环境的分化和积累<sup>[62]</sup>。绞股蓝皂苷和香菇多糖联合处理能以时间依赖的方式促进短链脂肪酸产生菌的增殖,并抑制硫酸盐还原细菌,从而减少了具有遗传毒性、细胞毒性和炎症作用的硫化氢(H<sub>2</sub>S)生成<sup>[63]</sup>,防止正常细胞癌变与癌细胞的增殖。人参皂苷Rg<sub>3</sub>脱糖基代谢而来的人参皂苷Rh<sub>2</sub>,能通过调控线粒体凋亡蛋白、抑制信号转

表 1 中药多糖通过调节肠道菌群影响抗肿瘤免疫

Table 1 Traditional Chinese medicine polysaccharides affect antitumor immunity by regulating gut microbes

| 中药多糖     | 模型                 | 作用                                                                                                                                                                    | 文献   |
|----------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 山药多糖     | 健康昆明小鼠             | 促进双歧杆菌、乳杆菌的增殖,减少肠杆菌、肠球菌的数量                                                                                                                                            | [50] |
| 蒲公英多糖    | 林可霉素灌胃小鼠           | 增加双歧杆菌、乳杆菌数量,减少肠杆菌、肠球菌数量,同时增加小肠分泌性免疫球蛋白 A (sIgA)和血浆 IL-2 含量,减少外周血内毒素含量                                                                                                | [51] |
| 山茱萸多糖    | 林可霉素灌胃小鼠           | 扶植肠道正常菌群生长,促进有益菌(双歧杆菌、乳杆菌)增殖,调节肠道菌群失调                                                                                                                                 | [52] |
| 桑叶多糖     | 体外实验               | 促进解纤维拟杆菌、卵形拟杆菌增殖,并被以上菌种降解生成短链脂肪酸乙酸、丙酸                                                                                                                                 | [53] |
| 金樱子低分子多糖 | 高脂膳食大鼠             | 增加肠道微生物丰富度,降低了厚壁菌门与拟杆菌门的比值和以有害菌为主的梭菌属,升高另枝杆菌、 <i>Butyricimonas</i> 菌、普氏菌、阿克曼菌和产 SCFAs 的拟杆菌丰度,降低促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平,减少氧化应激损伤 | [54] |
| 石斛多糖     | 健康昆明小鼠             | 抑制大肠埃希菌增殖,显著促进双歧杆菌、真菌增殖,提高脾脏系数、胸腺系数,增强免疫                                                                                                                              | [55] |
| 灵芝多糖     | 人肝癌细胞 HepG2 诱导肝癌小鼠 | 减少大肠埃希菌、肠球菌数量,增加肠道菌群丰富度、多样性指数和均匀度,提高短链脂肪酸乙酸、丙酸、正丁酸水平,降低 D-乳酸水平                                                                                                        | [56] |
| 枸杞多糖     | 健康昆明小鼠             | 提高变形菌门和厚壁菌门丰度,降低拟杆菌门比例,刺激阿克曼菌、乳杆菌和普雷沃氏菌等潜在的益生菌出现                                                                                                                      | [57] |
| 葛根多糖     | 林可霉素灌胃小鼠           | 增加益生菌颤螺菌、厌氧棍状菌的丰度                                                                                                                                                     | [58] |

导及转录激活蛋白 3/c-Myc 蛋白(STAT3/c-Myc)通路及糖酵解关键酶的表达干扰糖酵解,导致细胞凋亡,从而抑制非小细胞肺癌 A549 及 H460 细胞增殖<sup>[64]</sup>,郭跃龙等<sup>[65]</sup>发现,与未经处理的大鼠相比,林可霉素造模的大鼠发生肠道菌群失调, $\beta$ -葡萄糖苷酶活性显著降低,在血浆中人参皂苷 Rg<sub>3</sub>没有明显差异的情况下,人参皂苷 Rh<sub>2</sub>血药浓度显著降低,表明健康的肠道菌群在人参皂苷去糖基化代谢过程中发挥着重要作用,肠道微生物和中药在抗肿瘤方面相互配合、相互影响。

**2.1.3 其他类** 其他类别的中药单体方面,黄芩等中药中的黄酮类化合物(花青素类黄酮)能调节肠道菌群构成,上调益生菌双歧杆菌属、乳杆菌属丰度并降低溶组织梭菌、金葡菌等致病菌丰度,刺激肠道菌产生短链脂肪酸<sup>[66]</sup>。黄连素(小檗碱)能增加丁酰菌胺单胞菌、球菌、瘤球菌等产短链脂肪酸菌及乳酸杆菌、阿克曼菌等益生菌的数量,减少普形杆菌等机会性致病菌的数量,调节肠道微生物群的组成,抑制 Toll 样受体/核因子- $\kappa$ B(TLR/NF- $\kappa$ B)信号通路,发挥抗肿瘤作用<sup>[67]</sup>。

**2.2 中药复方** 中药复方是目前中医临床上最主流的用药方案,复方中各类药物有效成分相互配合及在煎药过程中发生反应,可能在调节肠道菌群、改善机体免疫状态和抑制肿瘤增殖上发挥比单药更好的治疗效果。

蒋海燕等<sup>[68]</sup>通过小鼠实验证明了健脾固肠方能增加肠道菌群多样性,减少视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t(FoxP3/ROR $\gamma$ t)转录因子的表达,调节 Treg/

Th17 平衡,进而抑制小鼠肺癌细胞的侵袭及转移。乌梅丸能调节“促瘤菌”和“抑瘤菌”的平衡,减少拟杆菌门和拟杆菌门 S24-7 科,增加厚壁菌门和毛螺菌科,下调 NF- $\kappa$ B p56、IL-6、STAT3 信号通路,抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤体积增大,从而提高小鼠存活率<sup>[69]</sup>。张玉星等<sup>[70]</sup>则发现化疗后肿瘤患者肠道菌群多样性显著低于健康人,厚壁菌门占比降低,变形菌门和放线菌门占比升高,联用中药益气养阴方能抑制变形菌门及埃希-志贺菌属的增殖,提高 CD3<sup>+</sup>与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>免疫指标,改善化疗后患者的免疫功能。此外,参苓白术散<sup>[71]</sup>、七味白术散<sup>[72-73]</sup>也被证实能增加拟杆菌门、厚壁菌门、疣微菌门的丰度,提高肠道菌群香农(Shannon)指数,调节菌群结构,改善肺部免疫炎症反应,减轻肺部正常组织损伤,降低病理评分,提高对放化疗的耐受度,同时提高小肠肠道内 sIgA 的含量,帮助修复损伤小肠黏膜免疫组织及恢复肠道微生态平衡,并减少炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量,减轻腹泻反应与肠道病理损伤。

3 总结与展望

肺癌患者与健康人在肠道菌群上的差异客观存在,且越来越多的研究正逐步证实通过调节肠道菌群,增加益生菌、降低有害菌含量,能更多地激活抑癌信号通路,增强抗肿瘤免疫,从而诱导癌细胞凋亡或防止复发转移,并与肿瘤治疗药物发挥协同作用,给患者带来较大的临床获益。以粪菌移植<sup>[74]</sup>、中药干预<sup>[75]</sup>为代表的各种微生物相关治疗手段已被应用于糖尿病<sup>[76]</sup>、肾病<sup>[77]</sup>、炎症性肠病<sup>[78]</sup>等

领域,并有望推广至肿瘤、精神类疾病、心血管疾病等<sup>[79]</sup>的治疗当中。

目前来看,中药影响肠道菌群干预肺癌治疗的相关研究尚存有空白和局限性。一方面,已有的实验多是探究中药对肠道菌群的影响或肠道菌群对肺癌的影响,少有研究将两者结合起来,探索中药及活性成分如何通过影响肠道菌群进而干预肺癌的相应机制;另一方面,多数研究停留在动物实验阶段,临床研究则更多地关注胃肠道肿瘤领域,有关肺癌的临床研究尚少。肠道微生物疗法是现阶段的热门方向,推动着个体化诊疗和精准医学的进程,这与“顾护脾胃”的中医理念不谋而合,发挥我国的中医药特色优势,利用代谢组学、网络药理学等现代技术手段,探索中药及活性成分影响肠道菌群干预肺癌的相关机制,并最终应用于临床,是值得科研工作者研究的方向。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CAO M, CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(1): 3-7.
- [3] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(1): 55-63.
- [4] ZHAO Y, LIU Y, LI S, et al. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(8): 2177-2186.
- [5] ZHUANG H, CHENG L, WANG Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, doi: 10.3389/fcimb.2019.00112.
- [6] ZHANG W Q, ZHAO S K, LUO J W, et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(10): 3171-3185.
- [7] GUI Q, LI H, WANG A, et al. The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8): e23318.
- [8] ZHENG Y, FANG Z, XUE Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer[J]. Gut Microbes, 2020, 11(4): 1030-1042.

- [9] SONG P, YANG D, WANG H, et al. Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(6): 1621-1632.
- [10] MATSON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 104-108.
- [11] CARBONE C, PIRO G, DI NOIA V, et al. Lung and gut microbiota as potential hidden driver of immunotherapy efficacy in lung cancer[J]. Mediators Inflamm, 2019, doi: 10.1155/2019/7652014.
- [12] AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4): 783-801.
- [13] 吴叶丹. Toll样受体在肺癌中的作用研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 668-670.
- [14] BRESTOFF J R, ARTIS D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system[J]. Nat Immunol, 2013, 14(7): 676-684.
- [15] BILOTTA A J, CONG Y. Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: Implication in precision medicine [J]. Precis Clin Med, 2019, 2(2): 110-119.
- [16] 景赛赛, 陈素梅, 吴稚冰, 等. HDACi抗肿瘤临床研究及机制进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(1): 85-89.
- [17] 王斯琪, 陈烨. 短链脂肪酸与结肠癌的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2292-2296.
- [18] BOZINOVSKI S, VLAHOS R, ANTHONY D, et al. COPD and squamous cell lung cancer: Aberrant inflammation and immunity is the common link [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 635-648.
- [19] BINGULA R, FILAIRE M, RADOSEVIC-ROBIN N, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer[J]. J Oncol, 2017, 2017: e5035371.
- [20] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. Gut, 2016, 65(4): 575-583.
- [21] IIDA N, DZUTSEV A, STEWART C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. Science, 2013, 342(6161): 967-970.
- [22] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to



- anti-programmed death 1 immunotherapy in chinese patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378-1389.
- [23] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [24] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [25] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [26] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(10): 661-672.
- [27] 王邦茂. 胆汁酸与消化道肿瘤[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(6): 370-371.
- [28] 陶明阳, 许宜行, 梁悦, 等. 肠道菌群代谢产物在肿瘤中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 137-141.
- [29] DRUZHININ V G, MATSKOVA L V, FUCIC A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals [J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2018, doi: 10.1016/j.mrrev.2018.04.002.
- [30] ATARASHI K, TANOUE T, SHIMA T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species[J]. Science, 2011, 331(6015): 337-341.
- [31] ROUND J L, MAZMANIAN S K. Inducible FoxP3<sup>+</sup> regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12204-12209.
- [32] 张婧懿, 刘志平, 池阔, 等. 基于肠道菌群介导的肠-肺轴理论探讨中医辨证论治肺病新思路[J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 103-107.
- [33] 易玲, 唐蔚, 潘博, 等. 全国名中医潘敏求治疗肺癌经验[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(4): 38-41.
- [34] 杨佩颖, 贾英杰. 贾英杰教授用肺与大肠相表里理论治疗肺癌经验[J]. 吉林中医药, 2009, 29(4): 287-288.
- [35] 刘筱迪, 李小江, 牟睿宇, 等. 浅析贾英杰教授运用“升降学说”治疗肺癌经验[J]. 天津中医药, 2021, 38(9): 1122-1125.
- [36] 沈杰, 贾英杰, 李小江. 贾英杰教授通腑法治疗肺癌验案1则[J]. 甘肃中医, 2010, 23(3): 56.
- [37] 陈婷, 方灿途, 李陆振, 等. 国医大师周岱翰运用星夏健脾饮治疗肺癌经验[J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 938-940, 973.
- [38] 朱倩云, 姜建东, 陈玉超. 陈玉超主任运用调理气机辨治肺癌的经验探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(11): 922-924, 930.
- [39] 张文曦, 刘苓霜, 朱欣佚. 国医大师刘嘉湘从顾护脾胃论治肺癌经验[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 557-560.
- [40] 朱桂英, 王凯, 杨迎, 等. 解建国运用培土生金八法治疗肺部肿瘤经验述要[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 453-456.
- [41] 孙焱, 李灵常, 李丹, 等. 霍介格教授从伏毒论治小细胞肺癌经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(2): 165-169.
- [42] 霍亮, 潘月顺, 刘鑫宇, 等. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1605-1608.
- [43] 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 等. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析[J]. 食品科学, 2010, 31(19): 124-128.
- [44] 龙双嫣, 魏素菊. 双歧杆菌调节免疫治疗的研究进展[J]. 消化肿瘤杂志: 电子版, 2021, 13(2): 144-147.
- [45] GUI Q F, LU H F, ZHANG C X, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5642-5651.
- [46] 吴莉, 舒青龙, 刘玉琼, 等. 黄芪多糖和炙黄芪多糖调节大鼠肠道菌群组成与多样性的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 40-47.
- [47] 汤建华, 冯平, 张志华, 等. 下调 miR-92a 对非小细胞肺癌细胞增殖及血管生成因子表达的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(1): 38-42.
- [48] 周欣, 付志飞, 谢燕, 等. 中药多糖对肠道菌群作用的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(3): 623-627.
- [49] 殷琳, 夏文睿, 黄国鑫, 等. 中药-肠道菌群互作与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(8): 2526-2538.
- [50] 高启禹, 赵英政, 张凌波, 等. 山药多糖对昆明种小鼠生长性能及肠道菌群的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5685-5687.
- [51] 石丹, 张宇. 蒲公英多糖对小鼠肠道微生态的调节作用[J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(3): 49-53.
- [52] 王艳, 杨静, 沈媛珍. 山茱萸多糖调节小鼠肠道菌群失调的作用[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(4): 390-392.
- [53] 汪叶青. 桑叶多糖 SY01-23 对人肠道菌群的活性筛

- 选及其主要糖残基半乳糖醛酸对胰岛 $\beta$ 细胞的毒性探究[D]. 南昌:南昌大学, 2020.
- [54] 张雪娇. 金樱子低分子量多糖的结构分析及其对高脂膳食大鼠脂代谢和肠道菌群的影响[D]. 长沙:湖南农业大学, 2020.
- [55] 谢果珍, 惠华英, 于子真, 等. 铁皮石斛多糖对肠道微生态的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2603-2605.
- [56] 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]. 实用肝病杂志, 2021, 24(4): 476-479.
- [57] ZHU W, ZHOU S, LIU J, et al. Prebiotic, immunostimulating and gut microbiota-modulating effects of *Lycium barbarum* polysaccharide [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109591.
- [58] CHEN R, LIU B, WANG X, et al. Effects of polysaccharide from *Pueraria lobata* on gut microbiota in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.201.
- [59] 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1834-1839.
- [60] 刘亚丽, 周明月, 宋永贵, 等. 白头翁皂苷对大鼠肠道菌群组成及多样性的影响[J]. 医药导报, 2022, 41(3): 287-292.
- [61] BIRD L. Microbial metabolite boosts immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(11): 648-649.
- [62] LU Y, YUAN X, WANG M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: Mechanisms and therapeutic strategies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 47.
- [63] KHAN I, HUANG G, LI X, et al. Mushroom polysaccharides and jiaogulan saponins exert cancer preventive effects by shaping the gut microbiota and microenvironment in Apc Min<sup>+</sup> mice [J]. Pharmacol Res, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104448.
- [64] 孙小单, 王天鸣, 李慧, 等. 人参皂苷Rh<sub>2</sub>抑制人非小细胞肺癌细胞增殖的机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(2): 441-448.
- [65] 郭跃龙, 钱静, 狄留庆, 等. 人参皂苷Rg<sub>3</sub>及人参皂苷Rh<sub>2</sub>在肠道菌群失调大鼠体内的药动学研究[J]. 中草药, 2016, 47(23): 4198-4203.
- [66] 于航, 郑瑞芳, 苏文灵, 等. 基于肠道菌的黄酮类成分代谢特征及药理学思考[J]. 药科学报, 2021, 56(7): 1757-1768+1748.
- [67] ZHANG W, XU J H, YU T, et al. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109131.
- [68] 蒋海燕, 张士强, 杨蕴, 等. 基于“肺与大肠相表里”研究健脾固肠方通过调节肠道免疫平衡抑制肺癌小鼠肿瘤转移的机制[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(3): 91-96.
- [69] JIANG F, LIU M, WANG H, et al. Wu Mei Wan attenuates CAC by regulating gut microbiota and the NF- $\kappa$ B/IL6-STAT3 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.109982.
- [70] 张玉星, 朱凯, 俞仲贤, 等. 益气养阴方对胃肠道肿瘤化疗后患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 176-181.
- [71] 武妍琳, 刘喜平, 贾育新, 等. 参苓白术散对肠道菌群失调幼鼠肺部免疫炎症反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(11): 79-85.
- [72] 孙必强, 伍参荣, 周英, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜超微结构和sIgA的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 125-128, 137.
- [73] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠肠黏膜和血清TNF- $\alpha$ , IL-6的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 95-100.
- [74] 徐浩杰, 王璐, 陈蓓迪, 等. 粪菌移植: 中西医诊疗思维的碰撞[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 472-477.
- [75] 王雨珊, 李万丛, 游颖, 等. 中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(9): 2203-2209.
- [76] 杨玥, 吴晓康. 中医药干预肠道菌群防治糖尿病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 219-227.
- [77] 王英明, 李建省, 闫燕顺, 等. 肠道菌群与慢性肾衰竭的相互作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 261-269.
- [78] 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, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230429.
- [79] 曾雪芹, 陈悦, 张湘卓, 等. 粪菌移植治疗肠道微生态失调所致疾病的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(1): 127-131.

[责任编辑 张丰丰]