

瘤胃球菌与结直肠癌的关系及其影响胃肠道的机制探讨

蔡志阳, 金黑鹰, 张春霞, 舒磊, 刘曜安

Relationship Between *Ruminococcus* and Colorectal Cancer and Its Anti-Cancer Mechanism

CAI Zhiyang, JIN Heiying, ZHANG Chunxia, SHU Lei, LIU Yaoan

Department of Anorectal Surgery, Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital (The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210017, China

Corresponding Author: JIN Heiying, E-mail: jinkeiying@hotmail.com

Abstract: Recent studies found that the intestinal flora is involved in the occurrence and development of CRC. In particular, *Ruminococcus* shows a decreased abundance in patients with CRC and can affect gastrointestinal health through cross-feeding and promoting butyrate production. Although the research on *Ruminococcus* is gradually increasing, no unified understanding of its influence on the occurrence and development of CRC has been established. This work summarizes the relationship of *Ruminococcus* with CRC and its possible anticancer mechanism to provide a theoretical basis for the further exploration of biological prevention and treatment of CRC in the future.

Key words: Colorectal cancer; Intestinal flora; *Ruminococcus*; *R. bromii*; *R. callidus*; Butyrate

Funding: Science and Technology Project Fund of Jiangsu Province (No. BE2023786); Project Fund of Jiangsu Province Science and Technology Development Plan of Traditional Chinese Medicine (No. MS2023047)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 近年研究发现, 肠道菌群参与了结直肠癌的发生和发展全过程, 其中瘤胃球菌属在结直肠癌患者中丰度降低, 且瘤胃球菌属可以通过交叉喂养、促丁酸盐生成等途径来影响胃肠道健康。虽然现阶段对于瘤胃球菌的研究正在逐步增加, 但就瘤胃球菌属对于结直肠癌发生发展的影响, 仍未有统一的认识, 基于此, 现就瘤胃球菌属与结直肠癌的关系和可能存在的抑癌机制作一概述, 为未来深入探究结直肠癌生物预防及治疗提供理论依据。

关键词: 结直肠癌; 肠道菌群; 瘤胃球菌属; 布氏瘤胃球菌; 伶俐瘤胃球菌; 丁酸盐

中图分类号: R735.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是我国常见的恶性肿瘤之一, 根据最新数据统计, 我国的CRC发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第二和第四位^[1]。关于影响CRC发病的因素目前已知有饮食、遗传、免疫失调、基因类型、微生物区系

等^[2]。在治疗上, 根据指南推荐, cT1-4、N0-2M0 I~III期的结直肠癌患者目前仍首选手术治疗, 其中cT4b、dMMR/MSI-H的患者, 可先行免疫检查点抑制剂 (PD-1单抗±CTLA-4) 治疗, 再行根治性手术; 对于术后的辅助化疗则根据情况选择单药氟尿嘧啶或Xelox方案化疗。部分T4b、M0的患者手术无法根治的, 则推荐选择氟尿嘧啶类药物单药或联合奥沙利铂、伊立替康化疗, 或化疗联合靶向治疗达到改善患者预后的作用。

除此之外, 利用微生物菌群治疗癌症也显现出巨大的潜力。越来越多的临床研究发现, 人类肠道微生物区系失调与CRC的发生密切相关, 包括有益微生物的减少、有害微生物 (病原菌和病原体) 的增多、局部微生物多样性的下降和细菌跨上皮屏

收稿日期: 2024-03-18; 修回日期: 2024-07-09

基金项目: 江苏省科技项目基金资助 (BE2023786); 江苏省中医药科技发展计划项目基金资助 (MS2023047)

作者单位: 210017南京, 南京中医药大学第二附属医院 (江苏省第二中医院) 肛肠外科

通信作者: 金黑鹰 (1970-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事结直肠癌的防治研究及肛门良性疾病的治疗, E-mail: jinkeiying@hotmail.com, ORCID: 0009-0005-7533-3410

作者简介: 蔡志阳 (1999-), 男, 硕士在读, 主要从事肠道菌群与结直肠癌相关研究, ORCID: 0000-0001-5432-3540

障的易位^[3]。而瘤胃球菌作为哺乳动物肠道环境中发现的最丰富的家族之一，其也逐渐受到研究者的关注。瘤胃球菌与肠道健康密切相关，是人类肠道微生物群落的核心菌种之一，Rinninella等^[4]认为肠道微生物群随着人年龄的增长而改变，而成年人体内微生物群组成可大致分为三种肠道类型，分别由拟杆菌、普雷沃氏菌、瘤胃球菌驱动。虽然不同肠道类型的决定因素很复杂，但从不同肠型和其具有的个体特征中，我们可能找到用于人类疾病诊断和预测的工具。而瘤胃球菌作为三大肠道类型之一，在人类肠道的代谢中发挥着重要的作用，深入了解瘤胃球菌对结直肠癌的影响有助于指导临床防治，现就瘤胃球菌与CRC的关系及其影响胃肠道的机制作一概述，以期全面了解瘤胃球菌在CRC发生、发展中的作用提供依据，并为推动CRC相关理论与临床防治研究提供思路。

1 肠道微生物群影响结直肠癌的学说

肠道微生物区系如何影响CRC的进展一直是被广泛研究的课题，2011年Sears等^[5]在阐明了脆弱类杆菌诱导小鼠结肠肿瘤的能力后，提出了“Alpha-bug”模型。 α -bug模型认为肠道内部分细菌会直接或间接地让上皮基因突变，从而促进癌症进展。2012年Tjalsma等^[6]在此基础上更进一步提出了CRC的“司机-乘客”模型，认为CRC的发生与“司机”细菌有关，“司机”细菌引发CRC——某些肠道共生细菌驱动上皮细胞DNA损伤，肠道微环境的改变后使得某些促癌或抑癌细菌增殖，即“乘客”细菌丰度增加，并逐渐取代“司机”细菌。Lozupone等^[7]认为肠道微生物群的适应力取决于其稳定性和恢复力，当肠道微生物群的“弹性”被破坏时，肠菌会转向新的平衡，换言之，在健康的条件下，肠道菌群维持人体和肠道微环境的稳态，但若体内的肠道环境受到刺激而发生改变，则一些细菌会在新的肠道微环境中茁壮成长，而另一些不适合生存的细菌则减少甚至消失，这与Tjalsma的“乘客-司机”模型相一致。值得一提的是，有证据表明，肠道微生物群的紊乱还会影响其他器官的功能，其中包括大脑，从而改变人的行为、认知功能、情绪和伤害感受，而大脑水平的压力反过来会导致肠道微生物群的失调^[8]。以上学说都证明肠道微生物群能影响结直肠癌的进展，目前已有研究证实特定细菌与结直肠癌的发生和发展有关，如具核梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*）与结直肠癌，尤其是直肠癌的进展密切相关^[9]，此外大肠杆菌（*E. coli*）、粪肠球菌（*Ent-*

erococcus faecalis）、解链食子酸链球菌（*Streptococcus gallolyticus*）和产肠毒素脆弱拟杆菌也是潜在的影响结直肠癌进展的菌群^[10]。

2 瘤胃球菌概述

2.1 瘤胃球菌属的定义和分类

瘤胃球菌被定义为严格厌氧、革兰氏阳性、非运动性球菌，不产生内孢子，生长需要可发酵的碳水化合物，属于厚壁菌门、瘤胃球菌科、瘤胃球菌属。1948年，Antje Kaars Sijpesteijn从牛瘤胃中分离并正式描述了一种纤维素降解物——黄色瘤胃球菌^[11]。随着16S rRNA技术的发展，瘤胃球菌属经过几次重新分类，现分为以下几种：黄色瘤胃球菌（*R. flavefaciens*）、白色瘤胃球菌（*R. albus*）、布氏瘤胃球菌（*R. bromii*）、伶俐瘤胃球菌（*R. callidus*）、查帕西斯瘤胃球菌（*R. champanellensis*）、双环瘤胃球菌（*R. bicirculans*）。这些瘤胃球菌中黄色瘤胃球菌、白色瘤胃球菌、查帕西斯瘤胃球菌为纤维素分解菌，而另外三种是非纤维分解菌，它们喜欢不同的多糖底物，布氏瘤胃球菌是人类结肠微生物区系最丰富的细菌之一，也是抗性淀粉的主要降解者^[12]；伶俐瘤胃球菌与双环瘤胃球菌则可以降解其他复杂的多糖，且以短链脂肪酸作为产物^[13]。值得注意的是，虽然在细菌种水平的命名上，仍有不少细菌以瘤胃球菌为名，如活泼瘤胃球菌（*R. gnavus*）、粪便瘤胃球菌（*R. faecis*）、乳瘤胃球菌（*R. torques*）等，但在新的分类下其中多数已被分为地中海杆菌属（*Mediterraneibacter*）^[14]，在实际的研究过程中需要加以区别。

2.2 瘤胃球菌属在结直肠癌中丰度下降

为探究肠道微生物群中对CRC产生影响的具体菌群，目前已有许多研究通过16S rRNA或鸟枪法宏基因组等手段，比对健康人群及结直肠癌患者的粪便或结肠标本中的菌群变化，以期从中发现规律性的特点。Wang等^[15]研究发现，在癌前阶段，梭菌科的细菌和瘤胃球菌属在肿瘤模型组中保持低丰度，梭菌科包括多种重要的丁酸盐产生细菌，如直肠真杆菌和肠罗斯氏菌。Wang的团队认为这些细菌丰度的降低伴随丁酸盐的产生减少可能促进CRC的发展，这与Borges-Canha等^[16]在2015年时得到的结果一致，同时还发现在整个结直肠癌发展的过程中，丁酸盐的产量也在不断减少。Ni等^[17]通过孟德尔随机化分析，发现在属水平上与CRC有因果关系的分别为阿克曼氏菌属（*Akkermansia*）、经黏液真杆菌属（*Blautia*）和瘤胃球菌属（*Ruminoco-*

ccus), 证明了瘤胃球菌丰度的变化对于CRC的进展是有意义的。不仅在粪便样本中, 在结直肠癌患者的口腔环境中, 也发现了瘤胃球菌(减少55%)和普雷沃氏菌(减少82%)的丰度显著减少^[18]。考虑到口腔微生物能以生物膜状结构寄居在结肠, 形成协同的多菌网络, 并与肿瘤组织相互作用^[19], 因此结直肠癌患者口腔中瘤胃球菌的减少可能也与其在结肠中的变化有关联。

关于结直肠癌患者体内瘤胃球菌的丰度变化, 也有不少研究提出在结直肠癌中瘤胃球菌属的丰度有所增加^[20-21], 出现这一结果的原因可能与所调查人群所属地区、结直肠癌的不同部位、不同阶段、结直肠癌患者肠道内菌群不均匀有关。且在部分提出瘤胃球菌丰度增加的文章中, 发现引用的文献中出现活泼瘤胃球菌, 活泼瘤胃球菌已被证实与肉类饮食有关, 并能在人体肠道内产生促炎产物^[22]。Fu等^[23]发现活泼瘤胃球菌能够通过参与合成胆汁酸胆酸诱导结直肠癌进展。而活泼瘤胃球菌在肠菌新的分类中已不属于瘤胃球菌属, 混淆的肠菌分类也可能影响部分文章的结论。

2.3 瘤胃球菌影响胃肠道的机制

布氏瘤胃球菌是降解抗性淀粉的关键微生物, 它在人类结肠中使得抗性淀粉水解, 释放营养物质(如葡萄糖或其他代谢产物), 这些营养物质可以促进黏液层其他微生物群的生长^[24], 这种交叉喂养的机制有助于肠道菌群中其他有益菌的生长, 已有明确实验证明布氏瘤胃球菌降解抗性淀粉产生的代谢产物有助于多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)的生长^[25], 而多形拟杆菌作为主要的肠道共生菌, 可在先天免疫细胞中引发抗炎和免疫调节特性, 促进和维持宿主免疫稳态^[26]。

Bultman^[27]认为, 肠道菌群参与膳食成分向肿瘤代谢物和肿瘤抑制代谢物的转化, 进而影响结直肠癌的发展, 而瘤胃球菌作为人体肠道中参与消化的重要菌群, 与丁酸盐的生成密切相关。而在瘤胃球菌属中, 伶俐瘤胃球菌本身是一种丁酸盐生成菌^[28], 且在伶俐瘤胃球菌存在的情况下, 随着膳食纤维的摄入, 另一种重要的丁酸生成菌, 普拉梭菌的丰度也随之上升^[29], 考虑为伶俐瘤胃球菌交叉喂养促进了普拉梭菌的生成, 而布氏瘤胃球菌虽然未直接生成丁酸盐, 但其也与丁酸盐的生成密切相关, Sasaki等^[30]的研究发现丁酸盐的丰度与几种丁酸盐生产者的丰度无关, 而与布氏瘤胃球菌的丰度呈正相关, 可见布氏瘤胃球菌在丁酸盐的生成中起到了关键的作用。

目前对于丁酸盐抗肿瘤的机制已有许多研究, 其可以通过诱导黏蛋白2(MUC2)分泌来保护结肠上皮屏障的功能^[31], 还可以通过结合并激活GPR43增加结肠上皮细胞中NLRC3的表达, 而NLRC3的上调可以提高结肠上皮细胞中的紧密连接蛋白(ZO-1和occludin)的表达, 帮助维持上皮紧密连接^[32]。丁酸盐作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 可以加速组蛋白乙酰化并参与CRC细胞的凋亡和增殖^[33], 还可以通过IL-12信号转导增强CD8+T细胞反应, 促进抗癌作用^[34]。此外, 有证据表明肠道运动障碍可能导致肠道通透性受损, 而丁酸盐被证明可以通过影响肠道神经系统促进结肠蠕动^[35]。

除丁酸盐外, 脂多糖作为内毒素的主要毒性物质, 也是影响胃肠道环境的因素之一。脂多糖已被证实可通过诱导纤维蛋白的结构变化导致血液的高凝状态^[36], 也可诱导巨噬细胞浸润而促进肠道慢性炎症反应^[37], 此二者皆是影响结直肠癌进展的危险因素。而在胃肠道中, 瘤胃球菌已被发现与内毒素的含量有关, Maes等^[38]在泰国本土选取了32例重症抑郁症患者与37例对照组成员, 对他们的粪便样本进行了16s rDNA测序, 发现泰国的重症抑郁症患者存在一种特殊的肠道成分失调, 一些致病菌增加, 而有益的微生物区系, 如瘤胃球菌属, 其中主要为伶俐瘤胃球菌则完全耗竭。结果提示, 瘤胃球菌的耗竭可能与肠道内毒素负荷增加、内毒素易位和肠脑轴异常有关。而另一项Sánchez-Tapia等^[39]的研究则发现, 喂食黑豆组的小鼠与其他组相比在种水平上最丰富的细菌是布氏瘤胃球菌、真棘球菌、伶俐瘤胃球菌、黄色瘤胃球菌和嗜酸丁酸杆菌, 且黑豆组的循环内毒素浓度最低, 部分证实了Maes对于瘤胃球菌与内毒素联系的猜想, 可以推测瘤胃球菌的丰度增加可能减少了肠道内毒素的负荷。

3 结语

所有对肠道菌群影响胃肠道机制的探索都是为了更好的预防和治疗结直肠癌, 虽然目前临床上已有粪便免疫组织化学检测用于结直肠癌的早筛, 然而其敏感度却不尽如人意。考虑到结直肠腺瘤被认为是大多数结直肠癌的癌前病变, 对腺瘤患者粪便中CRC细菌生物标志物的筛查将是一种很有前途的非侵入性早筛手段。如前所述, 瘤胃球菌在癌前阶段的下降可能促进了CRC的发生, 其在CRC的进展过程中也表现出丰度的上升。对瘤胃球菌的深入研究有可能揭示一种新的有潜力的生物标志物, 其不仅对于CRC的早筛有意义, 也能协助CRC的预后判

断。此外, 益生菌已被证明在CRC中能起到积极作用, 包括降低腹泻发生率, 增强肠道屏障完整性和减少炎症反应^[40-41], 考虑到瘤胃球菌属在肠道内有着促进有益菌生长、促丁酸盐生成、减少肠道内毒素的作用, 我们可以乐观地认为, 在对于瘤胃球菌属中个体细菌的探索中有可能发现一种新的肠道益生菌, 可以对CRC的治疗起到积极的作用。

值得一提的是, 以上关于瘤胃球菌的展望目前仍缺乏坚实的研究基础, 但通过明确瘤胃球菌对于结直肠癌的作用机制, 有望为结直肠癌的预防和治疗提供新策略。未来随着瘤胃球菌和结直肠癌基因组学、代谢组学和免疫组学的更新和发展, 瘤胃球菌和结直肠癌的研究将可能进入一个新的阶段。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Zheng RS, Chen R, Han BF, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J, *et al.* Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] Genua F, Raghunathan V, Jenab M, *et al.* The Role of Gut Barrier Dysfunction and Microbiome Dysbiosis in Colorectal Cancer Development[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 626349.
- [4] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [5] Sears CL, Pardoll DM. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(3): 306-311.
- [6] Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, *et al.* A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(8): 575-582.
- [7] Lozupone CA, Stombaugh JJ, Gordon JJ, *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230.
- [8] Mou Y, Du Y, Zhou L, *et al.* Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 796288.
- [9] Eisele Y, Mallea PM, Gigic B, *et al.* Fusobacterium nucleatum and Clinicopathologic Features of Colorectal Cancer: Results From the ColoCare Study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, 20(3): e165-e172.
- [10] Liu K, Yang X, Zeng M, *et al.* The Role of Fecal Fusobacterium nucleatum and pks(+) Escherichia coli as Early Diagnostic Markers of Colorectal Cancer[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 1171239.
- [11] La Reau AJ, Suen G. The Ruminococci: key symbionts of the gut ecosystem[J]. *J Microbiol*, 2018, 56(3): 199-208.
- [12] Cerqueira FM, Photenhauer AL, Doden HL, *et al.* Sas20 is a highly flexible starch-binding protein in the Ruminococcus bromii cell-surface amylosome[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(5): 101896.
- [13] Zhao XN, Liu SX, Wang ZZ, *et al.* Roxadustat alleviates the inflammatory status in patients receiving maintenance hemodialysis with erythropoiesis-stimulating agent resistance by increasing the short-chain fatty acids producing gut bacteria[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 230.
- [14] Togo AH, Diop A, Bittar F, *et al.* Description of *Mediterraneibacter massiliensis*, gen. nov., sp. nov., a new genus isolated from the gut microbiota of an obese patient and reclassification of *Ruminococcus faecis*, *Ruminococcus lactaris*, *Ruminococcus torques*, *Ruminococcus gnavus* and *Clostridium glycyrrhizinilyticum* as *Mediterraneibacter faecis* comb. nov., *Mediterraneibacter lactaris* comb. nov., *Mediterraneibacter torques* comb. nov., *Mediterraneibacter gnavus* comb. nov. and *Mediterraneibacter glycyrrhizinilyticus* comb. nov.[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2018, 111(11): 2107-2128.
- [15] Wang X, Ye T, Chen WJ, *et al.* Structural shift of gut microbiota during chemo-preventive effects of epigallocatechin gallate on colorectal carcinogenesis in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(46): 8128-8139.
- [16] Borges-Canha M, Portela-Cidade JP, Dinis-Ribeiro M, *et al.* Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2015, 107(11): 659-671.
- [17] Ni JJ, Li XS, Zhang H, *et al.* Mendelian randomization study of causal link from gut microbiota to colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1371.
- [18] Zhang H, Jin K, Xiong K, *et al.* Disease-associated gut microbiome and critical metabolomic alterations in patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(14): 15720-15735.
- [19] Álvarez S, Leiva-Sabadini C, Schuh C, *et al.* Bacterial adhesion to collagens: implications for biofilm formation and disease progression in the oral cavity[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(1): 83-95.
- [20] Allali I, Boukhatem N, Bouguenouch L, *et al.* Gut microbiome of Moroccan colorectal cancer patients[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2018, 207(3-4): 211-225.
- [21] Liu J, Huang X, Chen C, *et al.* Identification of colorectal cancer progression-associated intestinal microbiome and predictive signature construction[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 373.
- [22] van Soest A, Hermes G, Berendsen A, *et al.* Associations between Pro- and Anti-Inflammatory Gastro-Intestinal Microbiota, Diet, and Cognitive Functioning in Dutch Healthy Older Adults: The NU-AGE Study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3471.
- [23] Fu T, Huan T, Rahman G, *et al.* Paired microbiome and metabolome analyses associate bile acid changes with colorectal cancer progression[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(8): 112997.
- [24] Crost EH, Le Gall G, Laverde-Gomez JA, *et al.* Mechanistic Insights Into the Cross-Feeding of *Ruminococcus gnavus* and *Ruminococcus bromii* on Host and Dietary Carbohydrates[J].

- [Front Microbiol](#), 2018, 9: 2558.
- [25] Rangarajan AA, Chia HE, Azaldegui CA, *et al*. Ruminococcus bromii enables the growth of proximal Bacteroides thetaiotaomicron by releasing glucose during starch degradation[J]. *Microbiology (Reading)*, 2022, 168(4).
- [26] Fonseca S, Carvalho AL, Miquel-Clopés A, *et al*. Extracellular vesicles produced by the human gut commensal bacterium Bacteroides thetaiotaomicron elicit anti-inflammatory responses from innate immune cells[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1050271.
- [27] Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 10.1002/mnfr. 201500902.
- [28] Wijdeveld M, van Olst N, van der Vossen EWJ, *et al*. Identifying Gut Microbiota associated with Gastrointestinal Symptoms upon Roux-en-Y Gastric Bypass[J]. *Obes Surg*, 2023, 33(6): 1635-1645.
- [29] Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, *et al*. Association between Faecalibacterium prausnitzii and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(5): 693-700.
- [30] Sasaki M, Schwab C, Ramirez GA, *et al*. The abundance of Ruminococcus bromii is associated with faecal butyrate levels and atopic dermatitis in infancy[J]. *Allergy*, 2022, 77(12): 3629-3640.
- [31] Cobo ER, Kissoon-Singh V, Moreau F, *et al*. MUC2 Mucin and Butyrate Contribute to the Synthesis of the Antimicrobial Peptide Cathelicidin in Response to Entamoeba histolytica-and Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis[J]. *Infect Immunity*, 2017, 85(3): e00905-e00916.
- [32] Cheng D, Xu JH, Li JY, *et al*. Butyrate ameliorated-NLRC3 protects the intestinal barrier in a GPR43-dependent manner[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(1): 101-110.
- [33] Zhang Y, Tang N, Zhou H, *et al*. The role of microbial metabolites in endocrine tumorigenesis: From the mechanistic insights to potential therapeutic biomarkers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116218.
- [34] He Y, Fu L, Li Y, *et al*. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8(+) T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988-1000. e7.
- [35] Waclawiková B, Codutti A, Alim K, *et al*. Gut microbiota-motility interregulation: insights from in vivo, ex vivo and in silico studies[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 1997296.
- [36] de Waal GM, de Villiers WJS, Forgan T, *et al*. Colorectal cancer is associated with increased circulating lipopolysaccharide, inflammation and hypercoagulability[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8777.
- [37] Liu C, Yao Z, Wang J, *et al*. Macrophage-derived CCL5 facilitates immune escape of colorectal cancer cells via the p65/STAT3-CSN5-PD-L1 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1765-1781.
- [38] Maes M, Vasupanrajit A, Jirakran K, *et al*. Exploration of the Gut Microbiome in Thai Patients with Major Depressive Disorder Shows a Specific Bacterial Profile with Depletion of the Ruminococcus Genus as a Putative Biomarker[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1240.
- [39] Sánchez-Tapia M, Hernández-Velázquez I, Pichardo-Ontiveros E, *et al*. Consumption of Cooked Black Beans Stimulates a Cluster of Some Clostridia Class Bacteria Decreasing Inflammatory Response and Improving Insulin Sensitivity[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1182.
- [40] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, *et al*. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17127-17143.
- [41] Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad NK, *et al*. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 131.

[编辑: 黄园玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

蔡志阳: 文献查阅、文章撰写及修改

张春霞、舒磊、刘曜安: 文献查阅

金黑鹰: 提供文章撰写思路及文章审阅