·综述·

皂苷类化合物通过调节肠道菌群干预结直肠癌的机制研究进展Δ

翟浩宇[1*],陈　雪[1],杨冰炜[1],王成磊[2],李卫东[1#](1.中国中医科学院广安门医院科研处,北京　100053;2.陕西中医药大学研究生院,陕西 咸阳　712046)

中图分类号　R285;R37　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)19-2426-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.18

摘　要　结直肠癌是全球癌症死亡的主要原因之一。特定的肠道菌群可用于筛查结直肠癌高危人群,并通过调控细胞凋亡、生成肠道代谢产物及提高化疗效果(减少不良反应、改善化疗耐药性)等方式延缓疾病的进展。以人参皂苷K为代表的皂苷类化合物广泛存在于人参、三七等多种中药之中,经由肠道菌群转化后,通过调控慢性肠炎癌变、调节肠道菌群组成、生成肠道菌群代谢产物并参与免疫调节等途径发挥防治结直肠癌的作用。

关键词　皂苷;肠道菌群;肠癌;嗜黏蛋白阿克曼菌属;机制

Research progress on the mechanism of saponin compounds intervening in colorectal cancer by regulating gut microbiota

ZHAI Haoyu[1], CHEN Xue[1], YANG Bingwei[1], WANG Chenglei[2], LI Weidong[1] (1. Dept. of Scientific Research Management, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. School of Graduate, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

ABSTRACT　Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. Specific gut microbiota can identify high-risk populations for colorectal cancer and may slow disease progression by regulating apoptosis, producing intestinal metabolites, and enhancing chemotherapy efficacy (reducing side effects and improving chemotherapy resistance). Saponins represented by ginsenoside K are found widely in traditional medicines such as *Panax ginseng* and *Panax notoginseng*. After metabolized by gut microbiota, they play a role in preventing and treating colorectal cancer by modulating chronic inflammation, adjusting the composition of gut microbiota, generating microbial metabolites, and participating in immune regulation.

KEYWORDS　saponin; gut microbiota; colorectal cancer; *Akkermansia muciniphila*; mechanism

据2020年全球癌症统计报告,全球结直肠癌(colorectal cancer,CRC)总发病人数(193.2万)位列各癌种第3位,总死亡人数(93.5万)位列第2位;我国CRC总发病人数(55.5万)位列第2位,总死亡人数(28.6万)位列第5位[1]。我国近年CRC患者的发病率和死亡率随年龄增加而日渐上升[2],其发病的高危因素包括肠道菌群失调、肠道慢性炎症、高脂肪饮食、高龄、饮酒等[3],这些因素与遗传因素引起的CRC不同,可以采取积极预防和治疗措施干预[4]。

Δ **基金项目** 国家自然科学基金面上项目(No.82174464);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No.CI2021A01806);中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(No.HLCMHPP2023085)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:中医药防治肿瘤的临床与基础研究。E-mail:zzzzhy726@163.com

通信作者 主任医师,博士生导师,博士。研究方向:中医药防治肿瘤的临床与基础研究。E-mail:liweidongdoctor@hotmail.com

研究表明,肠道菌群的平衡与否、肠道黏膜屏障的完整与否都在CRC的预防、发生发展、治疗等过程中扮演着重要角色[5]。失调的肠道菌群通过炎症诱导、细胞周期干扰、毒性代谢物产生、肠道屏障破坏、致癌微生物增多等方面加速了CRC的恶化[6]。另有研究表明,皂苷类化合物临床用途广泛,发挥着抗炎、抗肿瘤等诸多药理作用,可通过多条途径调节肠道菌群失调,进而达到延缓肿瘤恶化进程、防治CRC的目的[7]。鉴于此,本文将围绕含皂苷类化合物的中药、肠道菌群和CRC三者的相关作用及机制进行论述,以期为临床CRC的治疗提供借鉴。

1　肠道菌群对CRC的影响

肠道菌群作为人体最大的微生态系统,受到多重因素的调控,尤其与人体自身饮食习惯密切相关。长期高脂饮食会影响肠道菌群的组成,一旦肠道菌群失调,肠道代谢产生的有害代谢产物会刺激细胞炎症因子水平

升高，诱发炎症，损伤肠上皮及肠道屏障，最终加速CRC的进程。因此，保持肠道菌群的动态平衡、维持肠道菌群稳态对于机体健康有着重要作用。

1.1 筛查高危人群

各种遗传和环境因素是CRC发病的重要原因，其中遗传因素所占的比例相对较低，环境因素在散发性CRC中更需要引起临床重视[8]。在CRC的发展过程中，炎症、免疫调节、饮食成分的代谢和基因毒素的产生都和肠道菌群相关，因此可以通过检测肠道中的优势菌群或生物标志物来筛查CRC高危人群。

有研究依据一种基于机器学习的CRC筛查模型，采集了健康人群和CRC患者的肠道菌群，尝试通过筛查菌群中具有诊断意义的特定细菌来筛查CRC[9]。结果发现，当筛查结果的假阳性率设定在8%左右时，随着疾病从Ⅰ期进展到Ⅱ期及以上，该模型所筛查出的真阳性率显著提高，且在不同城市患者或结直肠不同部位收集到的样本之间的真阳性率差异无统计学意义，这证明了基于肠道菌群的CRC筛查模型实际应用的可能性。另一项通过招募25例CRC患者、33例腺瘤性息肉患者和22例健康对照者并比较其肠道菌群情况的研究证实了免疫力低下宿主中的机会性致病菌——红斑梭状芽孢杆菌（*Erysipelatoclostridium ramosum*，ER）的水平较高，采用定量聚合酶链反应检测粪便样本中的ER可预测CRC（特异性为72.7%，敏感性为64.7%），这提示ER可能是筛查CRC的潜在非侵入性生物标志物，但仍需更大的样本量来验证其作用[10]。

1.2 调控细胞凋亡

益生菌对肠道菌群的调节作用主要包括：使肠道菌群正常化，改善胃肠屏障，减少肿瘤形成，抑制CRC细胞增殖、生长以及转移，减少炎症反应和CRC手术前后的细菌感染。

丁酸梭菌和枯草芽孢杆菌通过减少炎症和改善免疫稳态，抑制了1，2-二甲基肼二盐酸盐诱导的CRC的发展，进而导致肿瘤细胞周期停滞，促进肿瘤细胞凋亡[11]。格氏乳杆菌505和发酵乳中的三尖瓣叶提取物组成的合生元，通过在10周的治疗期内上调促凋亡因子（p53、p21和B细胞淋巴瘤2相关X蛋白）并下调抗凋亡因子（B细胞淋巴瘤2和B细胞淋巴瘤xL），对氧化偶氮甲烷（azoxymethane，AOM）/葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS）诱导的炎性相关CRC（colitis-associated CRC，CAC）小鼠模型产生了积极影响，这种合生元组合有效地降低了结肠肿瘤的发生率，减轻了结肠黏膜的损伤[12]。

1.3 生成影响CRC进程的肠道代谢产物

肠道中的代谢产物是由肠道内的宿食以及肠上皮细胞分泌的内源性黏液，与肠道菌群相互作用后产生的许多对人体有害或有益的物质，如脂多糖、肽聚糖、三甲胺、次级胆汁酸以及短链脂肪酸等。这些肠道代谢产物会参与宿主的多个代谢途径，从而影响宿主的代谢状态，进而影响CAC的进程。

胆汁酸代谢与肠道菌群相关，二者相互影响。进入结肠的胆汁酸通过与肠道菌群的相互作用，经历复杂的生物转化后成为与肿瘤进展相关的继发性胆汁酸[13]，而肠道菌群失调可诱导胆汁酸代谢紊乱，从而促进CAC的发展[14]。

短链脂肪酸是肠道中膳食纤维发酵的主要产物，主要包括乙酸、丙酸、丁酸盐、乳酸盐等。短链脂肪酸可调节炎症反应、维持管腔酸碱度、抑制病原体生长、影响肠道蠕动、刺激正常肠道上皮细胞的增殖并诱导其分化、诱导肿瘤细胞凋亡等，有助于CRC的治疗[15]。

1.4 提高化疗效果

化疗作为CRC的治疗手段之一，主要包括术前的新辅助化疗、术后的辅助化疗、晚期或转移期的辅助化疗等。目前CRC的化疗药物以氟尿嘧啶类的氟尿嘧啶、卡培他滨，铂类的奥沙利铂和喜树碱类的伊立替康3类药为主，虽然常规化疗仍然处于CRC治疗的一线地位，但由此也会产生不良反应及化疗耐药性等问题，而肠道菌群可通过改善上述问题来提高化疗效果。

1.4.1 减轻不良反应

化疗药物的不良反应主要包括消化系统毒性反应（如食欲下降、恶心呕吐、腹痛腹泻、肝损害等）、血液系统毒性反应（如骨髓抑制等）、循环系统毒性反应（如心肌功能损害等）、泌尿系统毒性反应（如肾损害等）、神经系统毒性反应（如肢端麻木、惊厥、癫痫等），其中胃肠道反应是最常见的一种不良反应。化疗药会破坏肠道上皮细胞，造成肠道菌群紊乱，进而影响免疫系统[16]。相比于单纯化疗的CRC患者，采用口服益生菌制剂与化疗联合的方式，可有效增加肠道有益菌的相对丰度、减少有害菌的相对丰度，从而有助于CRC患者肠道菌群的恢复，减轻腹泻等不良反应[17]。

1.4.2 改善化疗耐药性

化疗耐药性包括原发性耐药和获得性耐药，二者都会使药物对肿瘤细胞的疗效降低甚或无效，进而导致疾病恶化。

具核梭状芽孢杆菌通过刺激磷酸化Unc-51样自噬激活激酶、Unc-51样自噬激活激酶和自噬相关蛋白7在CRC中的表达，增强了CRC细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的敏感性[18]。肠道代谢产物尿石素A及其结构类似物UAS03对本身对5-氟尿嘧啶化疗不敏感的结肠癌细胞实现了增敏作用，有效改善了化疗的耐药性[19]。

2 皂苷类化合物概述

皂苷分为甾族皂苷和三萜皂苷，主要分布在植物体中，如人参、三七、桔梗、绞股蓝等，这些富含皂苷的中药在延长CRC患者生存期、提高患者生存质量、增强治疗

效果等方面疗效显著。但皂苷类化合物由于具有在人体肠道内难以被直接吸收、生物利用度低、肠内滞留时间较长、药理活性相对较低、在体内难以直接发挥药效等不足，绝大多数需经肠道菌群酶解成苷元的形式被吸收入血而发挥疗效[20]。

以目前研究较多的人参皂苷为例，其主要分为两类，一类是四环三萜类20(*S*)-原人参二醇(protopanaxadiol，PPD)型和20(*S*)-原人参三醇型结构；另一类是五环三萜类齐墩果酸型和邻苯二酚型结构。人参皂苷经口服后进入肠道与肠道菌群发生相互作用，经脱糖、脱氢、氧化、脱水、羟基化、酯化等反应，最终改变结构，生成低级性的次级苷、苷元及其他代谢产物，从而发挥疗效。其代谢的基本规律为四糖苷→三糖苷→二糖苷→单糖苷→苷元[20]。

以PPD型皂苷在肠道菌群中的代谢为例(图1)，其在人体肠道菌群的作用下主要以脱糖基方式进行代谢，将人参皂苷逐步代谢为次级苷元被吸收入血；且PPD型皂苷的代谢形式及代谢时间较为稳定，最终代谢产物为人参皂苷PPD，但大多以人参皂苷K(ginsenoside compound K，GCK)和人参皂苷Rh_2的形式存在。由于手性碳原子的分子结构存在*R*构型和*S*构型的立体构型差异，二者的细胞膜通透性、生物利用度等均不同，因此人参皂苷的差向异构体的作用偏向也有所不同，并且其*R*构型和*S*构型的抗肿瘤活性差异也根据皂苷类型的不同而有所变化[21]。

3 皂苷类化合物通过调节肠道菌群延缓CRC的进程

皂苷类化合物可以通过增加肠道有益菌、减少肠道有害菌、恢复肠道菌群多样性、重塑肠道屏障完整性及功能、调控肠道菌群代谢产物等途径发挥对肠道菌群的调节作用，进而实现对CRC的积极影响。

3.1 调控慢性肠炎癌变

炎症性肠病作为CRC癌前病变的主要途径之一，其炎症持续的时间、程度都与癌变发生概率息息相关，其中溃疡性结肠炎患者罹患癌症的概率高出正常人10倍[22]，因此减小其炎-癌转化的速度和程度对于CRC的防治非常关键。

三七总皂苷可显著增加嗜黏蛋白阿克曼菌(以下简称“阿克曼菌”)的相对丰度，抑制拟杆菌属的相对丰度；而阿克曼菌可显著降低脂多糖诱导的细胞炎症因子白细胞介素1β(interleukin-1β，IL-1β)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)的水平[23]，并与三七总皂苷的肠道菌群代谢产物GCK通过重塑肠道菌群来有效缓解DSS诱导的慢性结肠炎小鼠模型的相关症状[24]，共同减缓肠道炎-癌转化的进程。薯蓣皂苷可通过减轻肠道微生态失衡、修复肠道屏障和抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4，TLR4)-MyD88-核因子κB(nuclear factor κB，NF-κB)信号通路，缓解顺铂诱导的大鼠肠道损伤，从而降低慢性肠炎进展为CRC的风险[25]。人参皂苷Rg_1能通过改善肥胖小鼠的肠道菌群组成和脂质代谢，以及Th1/Th2/Th17细胞分化来改善结肠炎症状[26]。绞股蓝皂苷(*Gynostemma pentaphyllum* saponins，GpS)能促进黏蛋白2的分泌，抑制紧密连接蛋白ZO-1、Occludin含量的下降，增强溃疡性结肠炎模型小鼠肠道屏障功能，减轻肠黏膜损伤[27]。具体流程见图2。

3.2 调节肠道菌群组成

肠道菌群大致可以分为有益菌、有害菌和中性菌，其中有益菌包括阿克曼菌、双歧杆菌、乳酸杆菌等，有害菌包括产气荚膜杆菌、葡萄球菌等，中性菌包括大肠杆菌、肠球菌等。增加有益菌的相对丰度、减少有害菌的相对丰度有助于CRC的治疗。

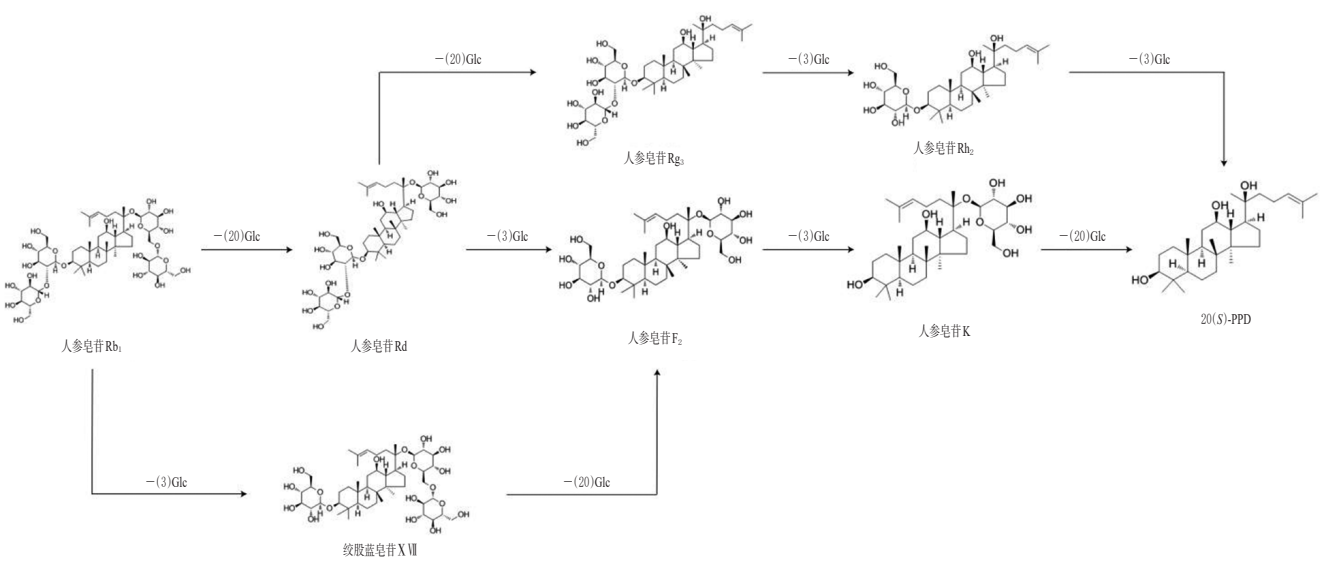

图1 PPD型皂苷的代谢途径

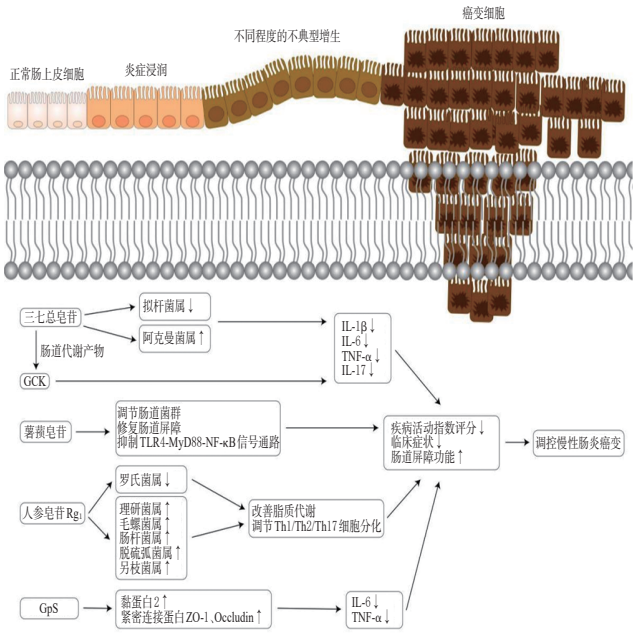

图2　皂苷类化合物调控慢性肠炎癌变的流程

3.2.1　调节阿克曼菌比例

阿克曼菌作为有益菌的一种，具有保护肠道屏障完整性、调节免疫反应、抑制肠道炎症等诸多生物学特性，可通过激活TLR2/NF-κB和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）信号通路，导致M1型肿瘤相关巨噬细胞增加并抑制CRC的发生[28]。具体流程见图3。

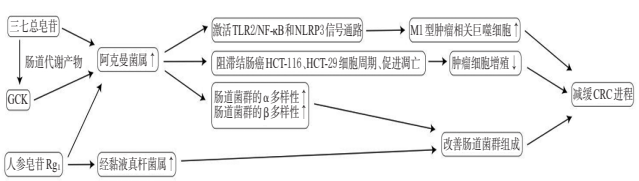

图3　皂苷类化合物调节阿克曼菌比例减缓CRC进程的流程

三七总皂苷可通过调节阿克曼菌的比例而增强抗CRC的作用——其呈剂量依赖性地降低CRC的疾病活动指数评分、恢复被破坏的肠道菌群组成、恢复肠道菌群的相对丰度；同时，结肠癌HCT-116和HT-29细胞对三七总皂苷的主要转化产物GCK非常敏感，由此导致了GCK对CRC细胞增殖的显著抑制[29]；此外，GCK在体内可抑制AOM/DSS诱导的CAC进展，主要通过恢复CAC所降低的阿克曼菌的丰度，增加肠道菌群的α多样性，重塑肠道菌群的β多样性，以及显著抑制结肠癌HCT-116（$P<0.01$）、HT-29（$P<0.05$）和LoVo（$P<0.01$）细胞的增殖等，发挥抗CRC的作用[30]。人参皂苷Rg_1能够上调CAC小鼠模型中原本下降的有益菌阿克曼菌及经黏液真杆菌属的相对丰度，以此改变肠道菌群，发挥抗肿瘤作用[20,31]。

3.2.2　调节其他肠道菌群

研究显示，经人参皂苷治疗后，CRC小鼠模型肠道菌群的组成和结构得到了恢复，表明人参皂苷可能通过调节肠道菌群发挥抗CRC的作用[32]。研究表明，接种经GpS处理过的$Apc^{Min/+}$小鼠的粪便材料可有效减少$Apc^{Min/+}$小鼠的息肉负荷；从粪便材料分离得到的16种细菌中，以双歧杆菌对GpS生长刺激的反应程度最高[33]。该研究表明了益生元和益生菌的相互作用，并以此实现防癌抗癌的效果。有研究在健康受试者和CRC患病人群的肠道菌群比较中，于不同时间点定量GCK和PPD，结果表明，健康组GCK的生物转化速度明显快于CRC组，PPD的产率也明显高于CRC组，并且双歧杆菌和罗氏菌属在健康受试者中富集，而拟杆菌属和柯林斯菌属在CRC患者中富集[34]。研究表明，从GpS中分离的三萜皂苷可能通过增加有益菌、减少硫酸盐还原菌、抑制一系列促炎和促肿瘤细胞分子及信号分子，使肠道整体呈抗炎和抗肿瘤上皮微环境，最终抑制CRC的进展[35]；另有研究表明，GpS和灵芝多糖联用可调节肠道免疫功能、改善炎性肠道屏障、提高有益菌的相对丰度、降低有害菌的相对丰度、促进产生短链脂肪酸的细菌的生长，这表明GpS和灵芝多糖联用可调节肠道菌群，并以此对CRC起到辅助治疗作用[36]。人参皂苷Rb_3和人参皂苷Rd能促进有益菌的生长、抑制有害菌的生长，并下调与CRC发展相关的生物标志物（磷酸化信号转导子和转录激活子3），这表明人参皂苷Rb_3和人参皂苷Rd可通过对肠道微生物群的调节以及肠道微生态的改善发挥抗CRC的作用[37]。

3.3　生成肠道菌群代谢产物

皂苷类化合物可通过调节肠道代谢产物以调控宿主的多个代谢途径，从而影响宿主的代谢状态，进而影响CRC的发展进程。

研究发现，GCK作为人参皂苷Rb_1的肠道代谢产物，能够阻止结肠癌细胞在G_1期增殖，且在低浓度下产生明显的抗炎效果，这充分证明了GCK在阻止结肠癌细胞增殖、诱发细胞凋亡、防治CAC等方面具有突出疗效[38]。

3.4　通过调节肠道菌群参与免疫调节

免疫调节是维持机体内环境稳态的关键，分为自身调节、整体调节和群体调节3个层次，其机制决定了免疫应答的发生与否和反应强弱[39]。

薯蓣皂苷元不仅可直接发挥抗肿瘤活性，还可通过调节肠道菌群诱导C57BL/6小鼠引发T细胞免疫效应，从而发挥抗肿瘤免疫作用，并促进程序性死亡受体1抗体的治疗效果，达到抑制CRC进展的目的[40]。

4　结语

特定的肠道菌群可用于筛查CRC高危人群，并通过调控细胞凋亡、生成肠道代谢产物及提高化疗效果（减

少不良反应、改善化疗耐药性）等方式延缓疾病的进展。皂苷类化合物通过调节肠道菌群来减少慢性肠炎癌变的可能性、调节有益菌和有害菌的相对丰度、恢复肠道屏障功能、抑制相关信号通路的激活、下调细胞炎症因子水平、促进GCK等有益肠道代谢产物生成等，进而发挥对CRC的防治效果。

综合目前研究发现，皂苷类化合物中疗效较为突出、确切的是GCK，其来源主要是中药与肠道菌群相互作用所生成的代谢产物，也是肠道内的最终吸收形式，少量可直接从中药人参中提取而得，主要发挥重塑肠道菌群、减慢肠炎-癌转化进程、降低细胞炎症因子水平、抑制肿瘤细胞增殖并诱发其凋亡等抗CRC的药理活性。三七总皂苷的疗效同样突出，不管是其本身还是其主要肠道菌群代谢产物GCK，都具有干预CRC进展的作用，是皂苷中具有重要研究意义的化合物。

未来的研究需更加明确与CRC发生发展相关的具体肠道靶菌及其代谢产物，以及探索皂苷类化合物通过肠道菌群对CRC的其他干预机制；同时，由于皂苷类化合物的生物利用度较低，因此提高其生物利用度和稳定性也是未来研究的重点，并应开展相关临床试验以探索皂苷类化合物在CRC治疗过程中的安全性和有效性。

参考文献

[1] 王悠清. 2020年全球癌症统计报告[J]. 中华预防医学杂志，2021，55(3)：398.
WANG Y Q. Global cancer statistics report 2020[J]. Chin J Prev Med，2021，55(3)：398.

[2] 郭兰伟，张兴龙，蔡林，等. 全球结直肠癌流行和防控现状 [J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(1)：57-65.
GUO L W，ZHANG X L，CAI L，et al. Current status of global colorectal cancer prevalence，prevention and control [J]. Chin J Oncol，2024，46(1)：57-65.

[3] FONG W，LI Q，YU J. Gut microbiota modulation：a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer[J]. Oncogene，2020，39(26)：4925-4943.

[4] GOU H Y，SU H，LIU D H，et al. Traditional medicine Pien Tze Huang suppresses colorectal tumorigenesis through restoring gut microbiota and metabolites[J]. Gastroenterology，2023，165(6)：1404-1419.

[5] 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.

[6] LUCAS C，BARNICH N，NGUYEN H T T. Microbiota，inflammation and colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci，2017，18(6)：1310.

[7] BAI X，DUAN Z G，DENG J J，et al. Ginsenoside Rh4 inhibits colorectal cancer via the modulation of gut microbiota-mediated bile acid metabolism[J]. J Adv Res，2024：S2090-S1232(24)00265-0.

[8] CZENE K，LICHTENSTEIN P，HEMMINKI K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database[J]. Int J Cancer，2002，99(2)：260-266.

[9] KONISHI Y，OKUMURA S，MATSUMOTO T，et al. Development and evaluation of a colorectal cancer screening method using machine learning-based gut microbiota analysis[J]. Cancer Med，2022，11(16)：3194-3206.

[10] IADSEE N，CHUAYPEN N，TECHAWIWATTANABOON T，et al. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population[J]. Sci Rep，2023，13(1)：6702.

[11] CHEN Z F，AI L Y，WANG J L，et al. Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis[J]. Future Microbiol，2015，10(9)：1433-1445.

[12] OH N S，LEE J Y，KIM Y T，et al. Cancer-protective effect of a synbiotic combination between *Lactobacillus gasseri* 505 and a *Cudrania tricuspidata* leaf extract on colitis-associated colorectal cancer[J]. Gut Microbes，2020，12(1)：1785803.

[13] QU R Z，ZHANG Y，MA Y P，et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer[J]. Adv Sci，2023，10(23)：e2205563.

[14] 刘丽. 肠道菌群失调与胆汁酸代谢紊乱在结肠炎相关肠癌中的作用[D]. 天津：天津医科大学，2019.
LIU L. The role of intestinal flora imbalance and bile acid metabolism disorder in colitis-related intestinal cancer[D]. Tianjin：Tianjin Medical University，2019.

[15] GOMES S D，OLIVEIRA C S，AZEVEDO-SILVA J，et al. The role of diet-related short-chain fatty acids in colorectal cancer metabolism and survival：prevention and therapeutic implications[J]. Curr Med Chem，2020，27(24)：4087-4108.

[16] 祝贺. 口服抗肿瘤药物对小鼠肠道菌群和免疫相关基因表达的影响[D]. 济南：山东师范大学，2016.
ZHU H. Effects of oral anti-tumor drugs on intestinal flora and immune-related gene expression in mice[D]. Jinan：Shandong Normal University，2016.

[17] 梁志，乌日嘎，李鹏达，等. 口服益生菌对结直肠癌化疗患者肠道菌群影响的Meta分析 [J]. 包头医学院学报，2023，39(3)：32-36.
LIANG Z，Wuriga，LI P D，et al. Meta-analysis of the effect of oral probiotics on intestinal flora in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. J Baotou Med Coll，2023，39：32-36.

[18] YU T，GUO F F，YU Y N，et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. Cell，2017，170(3)：548-563.e16.

[19] GHOSH S, SINGH R, VANWINKLE Z M, et al. Microbial metabolite restricts 5-fluorouracil-resistant colonic tumor progression by sensitizing drug transporters via regulation of $FOXO_3$-FOXM1 axis[J]. Theranostics, 2022, 12(12): 5574-5595.

[20] 王领. 人参皂苷Rg_1抗炎症相关结直肠癌小鼠肿瘤的作用及其机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
WANG L. Study on the anti-tumor effect and mechanism of ginsenoside Rg_1 on inflammation-related colorectal cancer mice[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.

[21] XU W Q, LYU W, DUAN C C, et al. Preparation and bioactivity of the rare ginsenosides Rg3 and Rh2: an updated review[J]. Fitoterapia, 2023, 167: 105514.

[22] SERIL D N, LIAO J, YANG G Y, et al. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models[J]. Carcinogenesis, 2003, 24(3): 353-362.

[23] 王丽. 肠道菌群介导三七皂苷抗炎症性肠病药效及作用机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
WANG L. Study on the efficacy and mechanism of *Panax* notoginsenoside against inflammatory bowel disease mediated by intestinal flora[D]. Changsha: Central South University, 2022.

[24] WANG L, SHAO L, CHEN M Y, et al. Effect of ginsenoside compound K on alleviating colitis via modulating gut microbiota[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 146.

[25] JIN S Z, GUAN T X, WANG S, et al. Dioscin alleviates cisplatin-induced mucositis in rats by modulating gut microbiota, enhancing intestinal barrier function and attenuating TLR4/NF-κB signaling cascade[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4431.

[26] ZHONG Y B, XIAO Q P, HUANG J Q, et al. Ginsenoside Rg_1 alleviates ulcerative colitis in obese mice by regulating the gut microbiota-lipid metabolism-Th1/Th2/Th17 cells axis[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(50): 20073-20091.

[27] 龚红. 绞股蓝皂苷通过改善肠道屏障功能减轻DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎[D]. 衡阳: 南华大学, 2022.
GONG H. *Gynostemma pentaphyllum* saponins alleviate DSS-induced ulcerative colitis in mice by improving intestinal barrier function[D]. Hengyang: University of South China, 2022.

[28] FAN L N, XU C C, GE Q W, et al. *A. muciniphila* suppresses colorectal tumorigenesis by inducing TLR2/NLRP3-mediated M1-like TAMs[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(10): 1111-1124.

[29] CHEN L, CHEN M Y, SHAO L, et al. *Panax notoginseng* saponins prevent colitis-associated colorectal cancer development: the role of gut microbiota[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(7): 500-507.

[30] SHAO L, GUO Y P, WANG L, et al. Effects of ginsenoside compound K on colitis-associated colorectal cancer and gut microbiota profiles in mice[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(7): 408.

[31] NI J J, LI X S, ZHANG H, et al. Mendelian randomization study of causal link from gut microbiota to colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1371.

[32] 刘艳艳, 张凯, 关家伟, 等. 人参皂苷对BALB/c小鼠肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1041-1045.
LIU Y Y, ZHANG K, GUAN J W, et al. The effects of ginsenoside on the intestinal microbiota of mice[J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15(6): 1041-1045.

[33] LIAO W L, KHAN I, HUANG G X, et al. *Bifidobacterium animalis*: the missing link for the cancer-preventive effect of *Gynostemma pentaphyllum*[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1847629.

[34] GUO Y P, SHAO L, WANG L, et al. Bioconversion variation of ginsenoside CK mediated by human gut microbiota from healthy volunteers and colorectal cancer patients[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 28.

[35] CHEN L, BRAR M S, LEUNG F C, et al. Triterpenoid herbal saponins enhance beneficial bacteria, decrease sulfate-reducing bacteria, modulate inflammatory intestinal microenvironment and exert cancer preventive effects in $Apc^{Min/+}$ mice[J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 31226-31242.

[36] KHAN I, HUANG G X, LI X A, et al. Mushroom polysaccharides and Jiaogulan saponins exert cancer preventive effects by shaping the gut microbiota and microenvironment in $Apc^{Min/+}$ mice[J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104448.

[37] HUANG G X, KHAN I, LI X A, et al. Ginsenosides Rb3 and Rd reduce polyps formation while reinstate the dysbiotic gut microbiota and the intestinal microenvironment in $Apc^{Min/+}$ mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12552.

[38] YAO H Q, WAN J Y, ZENG J X, et al. Effects of compound K, an enteric microbiome metabolite of ginseng, in the treatment of inflammation-associated colon cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8339-8348.

[39] 周刘华, 姚涛, 郭爱灵, 等. 近十年中药免疫双向调节研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7): 1016-1020, 1033.
ZHOU L H, YAO T, GUO A L, et al. Progress in the study of two-way immune regulation of traditional Chinese medicine in recent ten years[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(7): 1016-1020, 1033.

[40] DONG M X, MENG Z F, KUERBAN K, et al. Diosgenin promotes antitumor immunity and PD-1 antibody efficacy against melanoma by regulating intestinal microbiota[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 1039.

（收稿日期：2024-01-15　修回日期：2024-09-19）
（编辑：胡晓霖）