

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.23.002

基于“肠道菌群-胆汁酸互作”论结直肠腺瘤癌变“土虚木郁”病机的生物学内涵

高颖¹, 王钧冬¹, 肖冲^{1,2}, 严然^{1,3}, 由凤鸣^{1,3}, 曾进浩^{1✉}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市金牛区十二桥路39号, 610072; 2. 成都中医药大学肿瘤学教研室; 3. 成都中医药大学肿瘤研究所

[摘要] 肠道菌群与胆汁酸代谢的互作失衡与结直肠腺瘤癌变密切相关。基于中医理论及临床研究, 发现“土虚木郁”是结直肠腺瘤癌变过程中的关键病机。结合现代医学及分子生物学文献, 认为肠道菌群紊乱与中医“土虚”密切相关, 胆汁酸分泌异常为“木郁”的微观体现, 且在结直肠腺瘤癌变进程中, “肠道菌群-胆汁酸互作”关系失衡与中医“土虚木郁”相契合。从“肠道菌群-胆汁酸互作”角度探讨结直肠腺瘤癌变“土虚木郁”的生物学内涵, 对于研究“土虚木郁”的病机实质及其代表方药对阻止结直肠腺瘤癌变的作用具有重要意义。

[关键词] 结直肠腺瘤; 癌变; 胆汁酸; 肠道菌群; 土虚木郁

结直肠腺瘤已被公认为结直肠癌的癌前病变, 为最常见的大肠息肉病之一, 其发生率约占大肠息肉病变的32%^[1]。相关资料显示, 85%~90%的结直肠癌可由腺瘤进展而来^[2-3]。目前对结直肠腺瘤的治疗主要以内镜手术为主, 但术后患者腹痛、腹泻、便秘、便血等症状并无明显改善, 且单纯的内镜手术治疗并不能降低复发率及癌变率^[4]。中医药在预防结直肠腺瘤复发及癌变方面有一定优势, 但结直肠腺瘤癌变的中医研究缺少对关键病机的统一认识和准确表述, 不利于本病的针对性治疗。基于中医经典文献梳理及临床研究, 结合现代医学及分子生物学研究成果, 我们认为结直肠腺瘤癌变的关键病理过程与“土虚木郁”有互通之处。本文从肠道菌群与胆汁酸互作角度初步探讨结直肠腺瘤癌变“土虚木郁”病机的生物学内涵, 以期对结直肠腺瘤的中医治疗提供新的思路。

1 肠道菌群-胆汁酸互作在结直肠腺瘤癌变中的作用

1.1 胆汁酸代谢异常与结直肠腺瘤癌变

胆汁酸是胆汁的重要组成部分, 生理情况下,

胆汁酸的分泌在机体脂质消化吸收、脂质代谢、葡萄糖稳态、能量消耗、肠道运动和细菌生长、炎症反应及信号调控等方面发挥着重要调节作用^[5]。胆汁酸循环与组成的异常与炎症性肠病、肠腺瘤和结直肠癌等密切相关^[6]。当过多的胆汁酸聚集在肠道, 则对肠上皮细胞有毒性作用^[7]。胆汁酸可通过多种机制加速结直肠癌进展, 包括损伤上皮细胞, 促进癌细胞增殖、侵袭和诱导凋亡抵抗等^[8]。研究^[9]显示, 结直肠癌患者粪便中胆汁酸浓度较健康人明显增高。此外, 动物实验也证实, 粪便中胆汁酸浓度与结直肠癌发生率呈正相关^[10], 胆汁酸可导致肠腺瘤小鼠腺瘤数量和体积增加, 并可诱导肠道低度炎症微环境, 破坏肠黏膜屏障, 使其通透性增加, 促进肠腺瘤癌变^[7]。因此, 肠道中高浓度胆汁酸的持续状态是结直肠腺瘤癌变的促进因子^[11]。

1.2 肠道菌群失调与结直肠腺瘤癌变

近年来, 肠道菌群在消化系统疾病中的作用受到越来越多的重视, 研究^[12-13]表明, 肠道菌群失调与结直肠腺瘤及结直肠癌的发生发展密切相关。临床研究发现, 正常人群、结肠腺瘤患者、结肠癌患者体内肠道菌群的数量及结构差异较大, 结肠腺瘤及结肠癌患者大肠杆菌和粪肠球菌数量显著高于正常人群, 而双歧杆菌、乳杆菌及类杆菌数量相比

基金项目: 国家自然科学基金(82074315); 四川省中医药重点学科建设项目(2100601)

✉ 通讯作者: zengjinhao0018@126.com

正常人群明显减少^[14]。动物实验^[15]表明,在结肠腺瘤组织中,厌氧链球菌与肠上皮细胞 TLR2 和 TLR4 相互作用,可提高活性氧水平并促进胆固醇合成和细胞增殖,从而导致腺瘤癌变。此外,使用健康人和结直肠癌患者的粪菌混合物分别喂养低菌和无菌小鼠后,结果显示结直肠癌粪菌移植后可激活肠黏膜免疫并诱发炎症反应,进而促进上皮细胞增殖和癌变^[16]。肠道菌群是肠道黏膜的重要保护屏障,对肠道黏膜起着免疫调节作用,肠道菌群失调可能破坏肠道屏障功能,导致胆汁酸代谢紊乱,进而引发肠道黏膜稳态失衡,促进结直肠癌癌变^[17]。

1.3 肠道菌群与胆汁酸代谢的互作关系失衡与结直肠癌癌变密切相关

肠道菌群与胆汁酸代谢密切相关,肠道菌群与胆汁酸的互作关系不仅体现在菌群对胆汁酸代谢的影响,胆汁酸也对肠道菌群的结构和功能发挥重要作用^[18-19]。一方面,肠道菌群可以调控胆汁酸的合成、重吸收和代谢。无菌动物中,粪便中胆汁酸排出减少,胆囊和小肠中总胆汁酸池显著增大^[20];如果对无菌动物进行有菌化,则可以显著降低动物肝脏、胆囊和盲肠中总胆汁酸的含量^[21]。Li 等^[22]给小鼠灌胃强抗氧化剂 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶基-N-氧化物(Tempol)后发现,小鼠肠道嗜酸乳杆菌数量显著下降,导致厚壁菌属和拟杆菌属菌群比例失调,从而抑制胆汁酸受体(FXR)表达,导致胆汁酸的分泌显著上升。研究发现,结直肠癌患者菌群失调主要表现为拟杆菌门减少,厚壁菌门及梭状杆菌增多,而梭状杆菌是一类促进结肠肿瘤发生的细菌,可编码初级胆汁酸形成次级胆汁酸的酶的基因表达增强^[23]。胆酸在肠道微生物作用下形成脱氧胆酸,脱氧胆酸可诱导肠道微生物失调,降低短链脂肪酸含量,加速肠腺瘤-腺癌序列的表达,导致肠屏障功能破坏和肠道肿瘤^[24]。

另一方面,胆汁酸可以促进代谢胆汁酸的细菌生长,同时抑制对胆汁酸敏感的细菌的生长,从而起到维持菌群稳态、抑制小肠内细菌过度生长、保护肠屏障功能和抑制细菌移位的作用^[25]。研究^[26]表明,低浓度的脱氧胆酸能降低结肠组织的跨上皮阻力,使肠上皮通透性增加,从而增加结肠组织对细菌的吸收;胆汁在小肠内吸收减少,导致进入结肠后游离胆汁酸增加,胆汁酸浓度升高,抑制肠道有益菌,造成肠道内菌群失调。研究^[27]发现,FXR 基因缺陷型小鼠的肠道菌群特征是厚壁菌属数量显著上升,而拟杆菌属数量显著下降,这是由于 FXR 基因缺陷导致胆汁酸的分泌增加,提示胆汁酸

可通过 FXR 信号通路影响肠道菌群组成。FXR 在胆汁酸与肠道菌群的互相调节中发挥着重要作用。FXR 基因敲除小鼠回肠中细菌数量升高,肠屏障受损^[28],FXR 激活剂则可抑制这一效应^[29]。因此,结直肠癌腺瘤癌变的关键在于胆汁酸与肠道菌群的互作关系被破坏,抑制 FXR 功能,引发肠道干细胞异常增殖,从而促进结直肠癌癌变^[30]。

2 “土虚木郁”为结直肠癌腺瘤癌变的关键病机

脾胃虚弱即土虚是结直肠癌腺瘤发病的主要原因,正如《脾胃论》记载:“胃虚则脏腑经络皆无以受气而俱病……气血瘀滞,脉络壅塞,而发息肉”。朱萍等^[31]通过分析认为,肠息肉患者中医证型以脾胃虚弱证最多见,约占 41.21%。脾胃受损,运化失常,水湿、痰浊、膏脂等邪壅盛,发为“土虚”。肝脾在生理上关系密切,脾气健运,水谷精微充足,才能不断地输送和滋养于肝,肝之疏泄功能才能得以正常发挥。病理状态下肝脾易相互影响,若脾土已虚,则肝木易乘之,如张景岳云:“肝邪之见,本由脾胃之虚,使脾胃不虚,则肝木虽强,必无乘脾之患”^[32]。脾胃土衰,肝木自盛,肝之气机失于疏泄,则为木郁。肝疏泄过度,气机升发过度,使局部腺瘤所在之处能量代谢异常加剧,诱导肠道干细胞不断增殖分化、推动其恶性侵袭转移,最终发为肠癌^[33]。因此,“土虚木郁”为诱发腺瘤癌变的关键病机。

3 “肠道菌群-胆汁酸互作”关系失衡与中医学“土虚木郁”密切相关

3.1 肠道菌群紊乱是土虚的生物学基础

中医学认为,肠道菌群平衡与脾土的生理功能密切相关,肠道菌群失调与脾失健运互为因果^[34-35]。肠道菌群在消化吸收及免疫防御等方面反映了中医学“脾土”的生理功能^[36],脾土功能正常与否和肠道菌群结构的稳态直接相关。肠道内环境的紊乱可能引起肠道菌群结构及功能的失调,导致脘腹胀满、水谷不化、食少纳呆、大便稀溏等脾虚表现^[37]。一项研究通过构建老年脾虚患者与同龄健康人的粪便肠道菌群变性梯度凝胶电泳(DGGE)指纹图谱,结果发现脾虚患者肠道菌群结构与健康人群具有显著差异^[38]。另有研究表明,双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、消化球菌等厌氧菌在脾虚患者肠道中含量明显较非脾虚证患者低,而肠杆菌及梭菌含量偏高,且脾虚患者的双歧杆菌/肠杆菌比值低于正常人^[39];脾虚湿盛泄泻患者的粪便中双歧杆菌数量较健康人明显减少,存在显著的

肠道微生态失调^[40]。动物实验应用肠杆菌基因间重复一致序列聚合酶链式反应技术(ERIC-PCR)发现,脾气虚证大鼠肠道菌群ERIC-PCR指纹图谱较正常大鼠显著改变,多样性指数下降,表明其肠道微生态平衡遭到破坏后菌群失调,即脾气虚证直接影响肠道菌群的平衡^[41]。其他动物实验也证实了脾虚小鼠肠道内的双歧杆菌、乳杆菌数量均下降,存在明显的菌群比例失调^[42]。以上研究结果均为脾虚与肠道菌群紊乱相关的生物学实质提供了一定科学依据。

3.2 胆汁酸分泌异常为木郁的微观体现

胆汁酸作为胆汁的主要成分,是消化液的重要组成部分,其生理功能主要包括影响胆汁分泌、促进肠道对脂类物质的吸收。中医学认为,胆汁乃肝之余气所化,其分泌和排泄受肝气疏泄功能的影响,如《脉诀刊误·卷上》所云:“胆之精气,则因肝之余气溢入于胆……其汁清净”^[43]。相关研究发现,胆汁酸的异常分泌与肝气失于疏泄(即“木郁”)密切相关,疏肝理气类中药可有效调控胆汁酸分泌与排泄,改善胆汁酸代谢。例如,具有疏肝利胆功效的小柴胡汤加减方可促进胆汁排泄,降低血清甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸浓度,表明小柴胡汤加减方对患者血清胆汁酸有一定的调控作用^[44]。动物实验也表明,茵陈蒿汤可显著降低牛磺酸结合型胆汁酸的浓度和比例,特别是降低血清中甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸等毒性胆汁酸的浓度,同时可上调FXR表达^[45]。FXR是神经功能和行为的重要调节器之一,可参与调控中枢神经系统中神经递质稳态平衡,进而影响动物的情感和社交行为;若血液中胆汁酸浓度过高,抑制FXR表达,可产生一定的神经毒性,从而影响情绪^[46]。这与“木郁”之肝失疏泄、情志不畅的表现相符。因此,肝的疏泄作用与胆汁的分泌排泄关系密切。肝气失疏,胆腑气机失于通降,胆汁排泄不畅,胆气郁遏而失清净,导致胆汁淤积,胆汁酸分泌异常,是“木郁”的微观体现。

3.3 “肠道菌群-胆汁酸互作”失衡与“土虚木郁”契合

胆汁酸代谢与肠道菌群的相互作用在肠道的内环境稳态调节中至关重要。一方面,胆汁酸的摄入可影响肠道菌群的构成及相关代谢产物的产量;另一方面,肠道菌群中不同功能的菌株也可作用于胆汁酸代谢的各个阶段并最终影响胆汁酸的构成。因此,胆汁酸与肠道菌群之间存在密切的双向调控关系,这与肝脾在生理上相互促进、相互影响的关系

契合。因此,肠道菌群-胆汁酸互作是对中医学肝(木)脾(土)相关理论的丰富和补充。

肠道菌群失调可影响胆汁酸的合成以及代谢等过程,胆汁酸水平异常亦可导致肠道菌群失调。肠道菌群失调可引起肠道厌氧菌产生一系列的代谢酶,这些酶作用于底物胆汁酸,产生主要包括硫化氢、活性氧、次级胆汁酸等致癌物质,引发结直肠癌腺瘤癌变^[24]。研究^[6,47]发现,结肠癌患者粪便中7 α -脱羟基梭菌的浓度异常升高,高脂饮食下,梭菌属通过7 α -脱羟基作用,产生次级胆汁酸,使次级胆汁酸水平升高,进而促进肠腺瘤癌变。另有研究^[48]表明,胆汁酸分泌异常可通过抑制肠球菌以增强解没食子酸链球菌素的活性,并通过取代共生的肠球菌促进解没食子酸链球菌定植,影响肠道菌群平衡,从而促进肠道上皮细胞增殖,导致结直肠癌的发生。结直肠癌腺瘤本有脾虚之病理基础,脾土亏虚不能运化水谷,则水反为湿,谷反为滞,精微物质失于输布,湿浊聚积,阻滞气血,致使肝失疏泄,发为“木郁”,木郁又可进一步加重“土虚”,肠道菌群-胆汁酸互作失衡形成恶性循环,终致癌变。

综上所述,肠道菌群失调是脾虚的重要生物学基础,胆汁酸分泌异常为木郁的微观体现。胆汁酸与肠道菌群的互作失衡,进而引发肠道干细胞异常增殖,促进结直肠癌腺瘤癌变的病理过程,与“土虚木郁”中医病机相契合。

4 结语

既病防变是中医药防治肠腺瘤癌变的契机。肠腺瘤之病本有脾胃受损之病理基础,脾虚运化失常,中土虚衰,土不及而木乘之,肝木进一步克伐脾土,最终肝气郁滞愈重,脾虚愈重,不能代谢浊气,形成恶性循环,促进了结直肠癌腺瘤癌变。从中医学的角度可以认为“土虚木郁”是结直肠癌腺瘤癌变发生之源,故可根据“土虚木郁”的根本病机为结直肠癌腺瘤癌变的治疗提供理论依据,以“扶土”为主,加以“抑木”。乌梅丸、痛泻要方等扶土抑木之方正是基于上述病机,使脾气健运,肝气和畅,共治脾土与肝木,契合结直肠癌腺瘤癌变“土虚木郁”的病机特点,可为临床治疗结直肠癌腺瘤癌变提供新思路 and 突破点。

参考文献

- [1] NEARY PM, SCHWARTZBERG DM, BORA CT, et al. Aspects of the natural history of sessile serrated adenomas/polyps: risk indicators for carcinogenesis in the colorectal

- mucosa? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61 (12): 1380–1385.
- [2] 房静远, 时永全, 陈紫暄, 等. 中国结直肠癌预防共识意见 (2016 年, 上海) [J]. *胃肠病学*, 2016, 21 (11): 668–686.
- [3] LEE JK, JENSEN CD, LEVIN TR, et al. Long-term risk of colorectal cancer and related death after adenoma removal in a large, community-based population [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4): 884–894.
- [4] FACCIORUSSO A, MASO MD, SERVIDDIO G, et al. Development and validation of a risk score for advanced colorectal adenoma recurrence after endoscopic resection [J]. *World J Gastroenterology*, 2016, 22 (26): 6049–6056.
- [5] TICHO AL, MALHOTRA P, DUDEJA PK, et al. Intestinal absorption of bile acids in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2019, 10(1): 21–56.
- [6] JIA W, XIE GX, JIA WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111–128.
- [7] LIU L, DONG WX, WANG SN, et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5588–5597.
- [8] DONG WX, LIU L, DOU Y, et al. Deoxycholic acid activates epidermal growth factor receptor and promotes intestinal carcinogenesis by ADAM17-dependent ligand release [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4263–4273.
- [9] KÜHN T, STEPIEN M, LÓPEZ-NOGUEROLES M, et al. Prediagnostic plasma bile acid levels and colon cancer risk: a prospective study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(5): 516–524.
- [10] ZENG HW, UMAR S, RUST B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1214.
- [11] YANG J, YU J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 474–487.
- [12] KIM M, VOGTMANN E, AHLQUIST DA, et al. Fecal metabolomic signatures in colorectal adenoma patients are associated with gut microbiota and early events of colorectal cancer pathogenesis [J]. *mBio*, 2020, 11(1): e03186-19.
- [13] SAUS E, IRAOLA-GUZMÁN S, WILLIS JR, et al. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 69: 93–106. doi:10.1016/j.mam.2019.05.001.
- [14] 孟宪红, 刘铁夫, 刘平, 等. 结肠癌与结肠腺瘤患者常见肠道菌群数量比较 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (13): 52–54.
- [15] TSOI H, CHU ESH, ZHANG X, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1419–1433.
- [16] WONG SH, ZHAO LY, ZHANG X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1621–1633.
- [17] 李玉丽, 肖嫩群, 谭周进. 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(23): 1192–1199.
- [18] WAHLSTRÖM A, SAYIN SI, MARSCHALL HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (1): 41–50.
- [19] TIAN Y, GUI W, KOO I, et al. The microbiome modulating activity of bile acids [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (4): 979–996.
- [20] SELWYN FP, CSANAKY IL, ZHANG YC, et al. Importance of large intestine in regulating bile acids and glucagon-like peptide-1 in germfree mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1544–1556.
- [21] WAHLSTROM A, KOVATCHEVA-DATCHARY P, STAHLMAN M, et al. Induction of farnesoid X receptor signaling in germ-free mice colonized with a human microbiota [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(2): 412–419.
- [22] LI F, JIANG CT, KRAUSZ KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 886–895.
- [23] WIRBEL J, PYL PT, KARTAL E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 679–689.
- [24] WANG SN, DONG WX, LIU L, et al. Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(7): 1155–1167.
- [25] DEVKOTA S, CHANG EB. Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota, and inflammatory bowel diseases [J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3): 351–356.
- [26] XU MQ, CEN MS, SHEN YQ, et al. Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 568–576.
- [27] PARSEUS A, SOMMER N, SOMMER F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429–437.
- [28] GONZALEZ F J, JIANG CT, XIE C, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling modulates metabolic dis-

- ease[J]. Dig Dis, 2017, 35(3):178-184.
- [29] GDALETA RM, GARCIA-IRIGOYEN O, Cariello M, et al. Fibroblast growth factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of farnesoid X receptor[J]. EBioMedicine, 2020, 54:102719. 10.1016/j.ebiom.2020.102719.
- [30] MELOF DS, KURTOVA AV, HARNOSS JM, et al. A distinct role for Lgr5⁺ stem cells in primary and metastatic colon cancer[J]. Nature, 2017, 543(7647):676-680.
- [31] 朱萍, 宋雯, 赵梁, 等. 大肠息肉中医病证与 VEGF、KDR、MVD 表达的相关性[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(5):229-233.
- [32] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 112.
- [33] 于鹏龙, 张宏方, 于东波, 等. 试论肿瘤微环境对中医“癌毒”学说的认知意义[J]. 现代中医药, 2016, 36(1):47-49.
- [34] 郑昊龙, 陈丝, 宋因, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(14):1262-1267.
- [35] 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10):137-140.
- [36] 冯文林, 伍海涛. 从肠道菌群探讨多种疾病从脾论治的机理[J]. 吉林中医药, 2018, 38(10):1124-1127.
- [37] 陈晓辉, 杨相振, 李耀洋, 等. 基于“肠道菌群-肿瘤微环境”探讨脾虚对肿瘤形成的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7):1672-1674.
- [38] 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 等. 老年脾虚患者肠道菌群 16SrDNA 变性梯度凝胶电泳分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10):1566-1569.
- [39] 陈彬, 梁芳, 袁旭, 等. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(5):423-427.
- [40] 叶惠珍, 黄水霞, 张丽霞. 中药健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌象变化的影响[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(9):55-58.
- [41] 王瑞君. 白术和四君子汤复方活性多糖的筛选, 结构表征及体外胃肠代谢研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [42] 刘佩沂, 赖岳晓, 田素英. 金番止泻胶囊对脾虚小鼠肠道菌群的影响及体外抗菌作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7):937-938.
- [43] 戴起宗. 脉诀刊误[M]. 北京: 中国书店, 1986: 10.
- [44] 李杰. 小柴胡汤加减方对胆道术后脂餐饮食下血清中胆汁酸影响的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [45] 刘馨烛. 基于 FXR 探讨茵陈蒿汤调控非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积小鼠胆汁酸和脂肪代谢效应机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [46] 曹秦, 黄菲, 王婷婷, 等. 法尼醇 X 受体基因缺失对雌性小鼠神经行为及神经传递系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4):560-564.
- [47] NGUYEN TT, UNG TT, KIM NH, et al. Role of bile acids in colon carcinogenesis[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(13):577-588.
- [48] AYMERIC L, DONNADIEU F, MULET C, et al. Colorectal cancer specific condition promote streptococcus gallolyticus gut colonization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(2):283-291.

The Biological Connotation of “Earth Deficiency and Wood Constraint” in Colorectal Adenoma Canceration based on Intestinal Flora-bile Acid Interaction

GAO Ying¹, WANG Jundong¹, XIAO Chong^{1,2}, YAN Ran^{1,3}, YOU Fengming^{1,3}, ZENG Jinhao¹

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072; 2. Department of Oncology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 3. Tumor Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT The interaction imbalance between the intestinal flora and bile acid metabolism is closely related to the canceration of colorectal adenoma. Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theories and the clinical researches, it is found that “earth deficiency and wood constraint” is the key pathogenesis of colorectal adenoma canceration. According to the modern medical and molecular biological literature, the disturbance of intestinal flora is closely related to the “earth deficiency” in TCM, and abnormal secretion of bile acid is a microscopic manifestation of “wood constraint”; simultaneously, the interaction imbalance between intestinal flora and bile acid is consistent with the “earth deficiency and wood constraint”. By exploring the biological connotation of “earth deficiency and wood constraint” in colorectal adenoma canceration from the perspective of “intestinal flora-bile acid interaction”, this paper provides important references for studying the root pathogenesis of “earth deficiency and wood constraint” and the effects of the representative prescriptions on preventing colorectal adenoma from becoming cancerous.

Keywords colorectal adenoma; canceration; bile acid; intestinal flora; earth deficiency and wood constraint

(收稿日期: 2021-02-08; 修回日期: 2021-07-19)

[编辑: 果 彤, 贾维娜]