

• 数据挖掘与循证医学 •

“肺与大肠相表里”视角下探索肠道菌群与肺癌因果关联及潜在干预中药预测

肖 祥¹, 吴宣谕¹, 韩洁榕¹, 廖华蕊¹, 李文元^{1,2}, 由凤鸣^{1,3*}, 郭 静^{1*}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

2. 四川省中医药循证医学中心, 四川 成都 610072

3. 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610075

摘要: 目的 在“肺与大肠相表里”理论指导下采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 明确与肺癌发生具遗传因果效应的肠道菌群, 并预测能通过调控肠道菌群干预肺癌的潜在中药。方法 从 IEU OpenGWAS 数据库获取肠道菌群与肺癌的全基因组关联研究汇总数据。使用 R 语言 TwoSampleMR 软件包进行 MR 分析, 以逆方差加权法为主要的遗传因果效应评估方法。对工具变量邻近基因进行功能富集分析以探析相关微生物介导肺癌发生的信号通路。结合 CTD 和 Coremine 数据库预测对工具变量邻近基因具有潜在调控作用的中药, 统计其性味归经及功效信息。结果 MR 分析发现了 10 个与肺癌发生具遗传因果效应的肠道菌群, 其中变形菌门 (Proteobacteria)、厚壁菌门 (Firmicutes)、毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、*Marvinbryantia*、瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae UCG004) 和粪居拟杆菌 *Bacteroides coprocola* 菌群与肺癌发生风险降低相关, 草酸杆菌科 (Oxalobacteraceae)、普氏菌属 7 (*Prevotella* 7)、黑臭杆菌属 (*Odoribacter*) 和大肠杆菌 *Escherichia coli* 菌群与肺癌发生风险升高相关。工具变量邻近基因主要富集在 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、氧化物酶体增植物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路。潜在调控中药四气以温为主, 寒、平次之, 五味以苦味为主, 甘、辛次之, 归经以肝为主, 肺、脾、胃和肾次之, 功效以清热为主, 补虚次之, 还包含活血、理气、祛风湿、化痰止咳平喘和利水渗湿等。其中映射频率靠前的代表中药包括人参、马齿苋、生姜、姜黄、郁金、白果、五味子和丹参等。

结论 基于“肺与大肠相表里”中医经典理论, 采用 MR 分析发现以厚壁菌门、*Marvinbryantia* 和变形菌门为代表的 10 种肠道菌群可能通过 JAK/STAT、MAPK、PPAR 和 PI3K/Akt 等信号通路介导肺癌发生发展。潜在调控中药主要包括清热药、补虚药、活血药和理气药等。丰富了“肺与大肠相表里”的生物学内涵, 将为从“肠道菌群”视角探索肺癌的中医药防治策略提供参考。

关键词: 肺癌; 肠道菌群; 肺与大肠相表里; 孟德尔随机化; 遗传因果效应; 人参; 马齿苋; 生姜; 姜黄; 郁金; 白果; 五味子; 丹参

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)12-4108-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.018

Causal association between intestinal flora and lung cancer and prediction of potential intervention with traditional Chinese medicine from perspective of “interior-external relationship between lung and large intestine”XIAO Xiang¹, WU Xuanyu¹, HAN Jierong¹, LIAO Huarui¹, LI Wenyuan^{1,2}, YOU Fengming^{1,3}, GUO Jing¹

1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. Evidence-based Traditional Chinese Medicine Center of Sichuan Province, Chengdu 610072, China

3. Cancer Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

收稿日期: 2024-03-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82305188); 四川省自然科学基金青年基金 (23NSFSC6246); 中国博士后科学基金 (2022MD723715)

作者简介: 肖 祥, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肺癌的基础与临床研究。E-mail: xxiangtcm@163.com

*通信作者: 由凤鸣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治肺癌的基础与临床研究。E-mail: youfengming@cduetcm.edu.cn

郭 静, 讲师, 博士, 研究方向为中医药防治肺癌的基础与临床研究。E-mail: guojing19910307@sina.com

Abstract: Objective Under the guidance of the theory of “interior-exterior relationship between lung and large intestine”, Mendelian randomization (MR) was used to identify the intestinal flora that has genetic causal effect on the occurrence of lung cancer, and to predict the potential traditional Chinese medicines (TCMs) that can intervene in lung cancer by regulating the intestinal flora. **Methods** The present study utilized genome-wide association studies (GWAS) data from the IEU OpenGWAS database to conduct a MR analysis to investigate the causal relationship between intestinal flora and lung cancer. The MR analysis was performed using the TwoSampleMR package of R studio, employing inverse variance weighting as the primary method. Additionally, functional enrichment analysis of the instrumental variables’ adjacent genes was carried out to elucidate the potential pathways. CTD and Coremine database were employed to predict TCMs, and the four *qi*, five flavors, meridian affinity, and effect of the TCMs were analyzed. **Results** MR analysis identified 10 intestinal flora with causal effects on lung cancer. Proteobacteria, Firmicutes, Lachnospiraceae, *Marvinbryantia*, Ruminococcaceae UCG004 and *Bacteroides coprocola* were related to the reduction of the risk of lung cancer. Oxalobacteraceae, *Prevotella 7*, *Odoribacter* and *Escherichia coli* were associated with an increased risk of lung cancer. The genes were predominantly enriched in Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK), peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) and phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathways. The four *qi* of predicted TCM were mainly warm, followed by cold and flat. The five flavors were mainly bitter, followed by sweet and sweet. Liver is the main meridian affinity, followed by lung, spleen, stomach and kidney. The efficacy are mainly to clear heat, tonic, circulate blood and regulate *qi*, dispel wind-damp, resolve phlegm, relieve cough and asthma, and clear damp and promote diuresis. Among them, the representative TCMs with the highest mapping frequency include Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Machixian (*Portulacae Herba*), Shengjiang (*Zingiberis Rhizoma Recens*), Jianghuang (*Curcumae Longae Rhizoma*), Yujin (*Curcumae Radix*), Baiguao (*Ginkgo Semen*), Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*) and Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*). **Conclusion** Based on the theory of “interior-exterior relationship between lung and large intestine”, a total of 10 intestinal flora may mediate the development of lung cancer through JAK/STAT, MAPK, PPAR and PI3K/Akt signaling pathways using MR analysis. Predicted TCMs mainly include interior heat-clearing medicines, tonic medicines, blood-circulating medicines, and *qi*-regulating medicines. In general, this study enriched the biological connotation of “interior-exterior relationship between lung and large intestine”, and will provide an important reference for exploring TCM prevention and treatment strategies of lung cancer from the perspective of “intestinal flora”.

Key words: lung cancer; intestinal flora; interior-exterior relationship between lung and large intestine; Mendelian randomization; genetic causal effect; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Portulacae Herba*; *Zingiberis Rhizoma Recens*; *Curcumae Longae Rhizoma*; *Curcumae Radix*; *Ginkgo Semen*; *Schisandrae Chinensis Fructus*; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

肺癌是全球范围内导致癌症相关死亡的最主要原因, 据统计, 每年约 180 万人死于肺癌^[1]。既往研究认为吸烟和遗传因素是肺癌发生的重要原因, 然而, 近年来诸多研究发现, 越来越多的肺癌患者无吸烟史和家族史, 因此促使了其他重要环境促癌因子的发现^[2]。随着 2021 年 *Science* 发布 125 个世界前沿科学问题, 微生物组在健康和疾病发生中的重要作用得到了广泛关注^[3]。人体作为一个庞大共生体, 在肠道、口腔、呼吸道和皮肤等部位生存着大量微生物。人体健康与这些菌群休戚与共, 任何部位、任何类群的菌群紊乱均可引发从健康向疾病状态的转化。微生物已被认为是重要的环境促癌因子, 然而, 人体菌群分布散在而类群复杂, 如何从散在分布于人体各处的菌群中捕捉潜在促癌菌群, 是菌群与肺癌相关性研究的热点与难点所在^[4]。

中医学将人体视作一个复杂巨系统, 任何部位疾病的发生均是整体功能失衡的结果。“肺与大肠相

表里”是藏象学说中最能突出中医“整体观念”的理论之一, 强调肺、肠生理病理状态的相互关联。而现代组胚学中肺、肠上皮组织同源而异构的发现亦暗示着两者间的密切关联^[5]。有学者基于“肺与大肠相表里”理论, 发现采用健脾固肠治法能显著改善非小细胞肺癌患者肠道微生态, 提高免疫功能, 并降低恶心、呕吐、腹泻等化疗不良反应的严重程度^[6]。亦有学者在该理论指导下采用增生平片干预肺癌小鼠模型, 发现增生平片能显著降低肺癌小鼠肠道中病原菌丰度、提高益生菌丰度, 提高肺泡灌洗液中分泌性免疫球蛋白 A 的浓度, 增加脾脏和胸腺指数, 减小肿瘤体积^[7]。新近研究发现, 相较于健康人群, 肺癌患者肠道中厚壁菌门 (Firmicutes)、梭菌纲 (Clostridia)、拟杆菌科 (Bacteroidaceae)、拟杆菌属 *Bacteroides* 和毛螺菌属 *Lachnospira* 等微生物丰度显著低于正常人群, 瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 则呈现丰度显著上升的趋势^[8]。通过重塑肠道微生

物群，可在一定程度上逆转肺癌免疫逃逸，阻延肺癌进程^[9]。上述证据提示肠道菌群在肺癌发生发展中扮演着至关重要的角色。

全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）作为统计遗传学的重要研究手段，认为性状由基因决定，通过全基因组测序手段可识别与性状显著相关的基因组变异位点^[10]。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）以工具变量法为核心原理，以全基因组中的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）为工具变量，被用于探索暴露因素与结局之间的遗传因果关联^[11]。由于 SNP 在受孕时即随机分配，不会受到混杂因素与反向因果关系的影响，确保了 MR 研究推断因果效应的优势^[12]。1 项 MR 研究发现副拟杆菌属 *Parabacteroides* 和 *Bacteroidetes* 丰度与肺癌发生呈正相关，双歧杆菌科（*Bifidobacteriaceae*）和双歧杆菌目（*Bifidobacteriales*）丰度与肺癌发生呈负相关，但该研

究未进一步探讨上述肠道菌群介导肺癌发生的生物学机制，且未提出潜在治疗策略^[13]。据此，本研究拟基于肠道菌群与肺癌的 GWAS 数据，采用 MR 法筛选与肺癌发生具有显著因果关系的肠道菌群，并探索对肠道菌群介导的肺癌发生具有潜在调控作用的中药，丰富“肺与大肠相表里”理论的生物学内涵。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究首先采用两样本 MR 分析来评估肠道菌群与肺癌之间的遗传因果效应。MR 研究需要满足 3 个核心假设：①工具变量必须与暴露因素（肠道菌群）显著相关；②工具变量不能与任何混杂因素（如吸烟）相关联；③工具变量只能通过暴露因素影响结局（肺癌）^[14]。随后，获取工具变量的邻近基因，通过功能富集分析肠道菌群介导肺癌发生的关键生物学通路并预测对该途径具有调控作用的潜在中药。研究流程如图 1 所示。

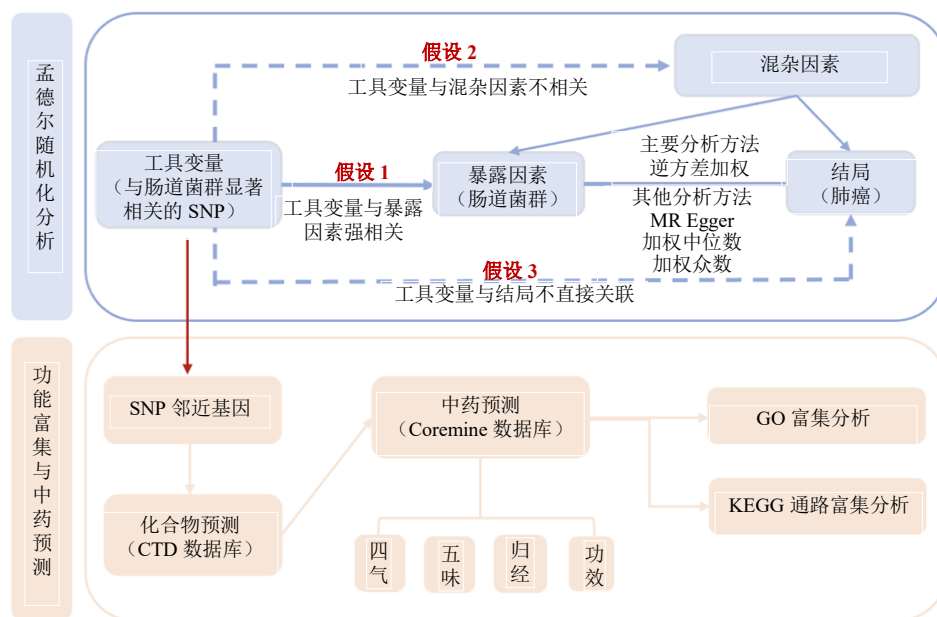


图 1 研究流程图

Fig. 1 Flow chart of study

1.2 肠道菌群与肺癌全基因组关联研究汇总数据的获取

肠道菌群和肺癌的 GWAS 汇总数据来自 IEU OpenGWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。使用 R 语言 TwoSampleMR 软件包 ao 函数提取 IEU OpenGWAS 数据库中 211 个肠道菌群的 418 个 GWAS 汇总数据集。肺癌的数据来自 Sakaue 等^[15]2021 年发表于 *Nature Genetics* 的欧洲人群 GWAS 汇总数据。

该研究包含 3 791 例肺癌患者与 489 012 例健康受试者（对照）24 188 684 个 SNPs。

1.3 工具变量选择

根据 MR 研究的 3 个核心假设，通过以下流程获取工具变量：①选择与每个细菌类群密切相关的 SNP，筛选阈值设定为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ；②以千人基因组中欧洲基因组为参考去除连锁不平衡，参数设置为 $r^2 = 0.001$ ，kb = 10 000；③剔除次要等位基因频

率小于 0.01 的 SNP; ④通过 PhenoScanner 数据库 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>) 筛选与混杂因素(吸烟)相关的 SNP, 参数设置为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$, $r^2 = 0.8$, Build=37; ⑤计算每个 SNP 的 F 统计值^[16]以剔除弱工具变量, 若 $F < 10$, 提示该 SNP 为弱工具变量, 将其剔除; ⑥通过回文序列检测剔除回文 SNP。

1.4 统计学分析

本研究主要采用逆方差加权(inverse-variance weighting, IVW)法进行遗传因果效应评估, 同时采用 MR-Egger、简单模式(simple mode)、加权中位数(weighted median)和加权众数(weighted mode)方法评估 IVW 结果的稳健性。IVW 方法是基于 Meta 分析原理的 Wald 比率估计的扩展, 由于结局(肺癌的发生风险)是二分类变量, 故采用比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)来展示肠道菌群和肺癌之间的潜在因果关系。此外, 采用留一法敏感性分析来评估 IVW 结果的有效性, 采用 Cochrane's Q 检验来检测工具变量之间的异质性, 采用 MR-Egger 截距检验评估水平多效性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 所有的统计学分析均采用 R 4.3.2 完成。

1.5 工具变量邻近基因干预中药预测与功能富集分析

首先, 采用 R 语言“vautils”和“dplyr”软件包, 根据 SNP 编号及其所处的染色体序列与位点寻找工具变量的邻近基因。随后, 将上述基因提交至 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>), 查找对其具有调控作用的化学成分, 选取文献支持数较高的化学成分, 通过 Coremine 数据库 (<https://coremine.com/medical/>) 获取与上述化学成分显著相关的中药, 筛选阈值为 $P < 0.05$, 并对上述中药的性味、归经和功效进行统计分析^[17-18]。最后, 使用 Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html>) 对工具变量邻近基因进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

2 结果

2.1 肠道菌群与肺癌发生的遗传因果效应

211 个肠道菌群共获得了 3 590 个 SNPs, 研究中未发现与混杂因素相关的 SNP, 将上述 SNPs 用于后续 MR 分析。在 MR 分析中, 104 个 SNP 被用作工具变量, 其 F 统计值均大于 15, 不存在弱工具

变量, 具体见表 1。IVW 分析结果发现了 10 个与肺癌发生具有显著遗传因果效应的肠道微生物, 其中 6 个与肺癌发生风险降低相关, 4 个与肺癌发生风险升高相关。如图 2 所示, 变形菌门(Proteobacteria, OR=0.77, 95% CI [0.63, 0.94], $P=0.01$)、Firmicutes (OR=0.69, 95% CI [0.55, 0.87], $P=0.001$)、毛螺菌科(Lachnospiraceae, OR=0.81, 95% CI [0.67, 0.96], $P=0.02$)、Marvinbryantia (OR=0.72, 95% CI [0.57, 0.90], $P=0.003$)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae UCG004, OR=0.83, 95% CI [0.70, 1.00], $P=0.046$)和粪居拟杆菌(Bacteroides coprocola, OR=0.87, 95% CI [0.79, 0.96], $P=0.006$)与肺癌发生风险降低显著相关。草酸杆菌科(Oxalobacteraceae, OR=1.15, 95% CI [1.04, 1.27], $P=0.008$)、普氏菌属 7 (Prevotella7, OR=1.14, 95% CI [1.02, 1.28], $P=0.02$)、黑臭杆菌属(Odoribacter, OR=1.16, 95% CI [1.00, 1.34], $P=0.046$)和大肠杆菌(Escherichia coli, OR=1.13, 95% CI [1.00, 1.27], $P=0.04$)与肺癌发生风险升高显著相关。其中, 除 Firmicutes 和 Marvinbryantia 外, 其余肠道菌群的 MR-Egger 结果与 IVW 结果方向一致, 说明 IVW 分析结果具有较高的稳健性。

2.2 MR 分析质量控制结果

如表 2 所示, MR-Egger 截距检验显示所有肠道微生物与肺癌之间的遗传因果关联不存在水平多效性($P > 0.05$)。Cochrane's Q 检验显示, 除了 Lachnospiraceae ($P=0.05$) 和 Escherichia coli ($P=0.04$), 大多数微生物的 SNPs 之间不存在异质性($P > 0.05$), 不过异质性在 MR 研究中是可接受的, 不会对因果效应产生影响。随后, 通过留一法敏感性分析验证每个 SNP 对整体因果效应的影响。如图 3 所示, 在系统地去掉单个 SNP 后, 因果关系仍然保持显著性, 且方向不发生改变, 表明结果具有较好的敏感性。

2.3 工具变量邻近基因的干预中药预测及 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

根据 SNP 编号及其所处的染色体序列与位点, 确定了 104 个 SNP 对应的 251 个基因。将上述基因提交至 CTD 数据库, 得到以阿霉素、脂多糖、顺铂和呋喃等为代表的 142 个化学成分, 随后通过 Coremine 数据库获得 603 味中药, 这些中药与其中 133 种化学成分显著相关。使用 Cytoscape 对“基因-化学成分-中药”映射网络中度值(degree)排名

表 1 工具变量信息

Table 1 Information of instrumental variable

肠道菌群	SNP	EA	OA	beta	SE	P	F	肠道菌群	SNP	EA	OA	beta	SE	P	F
p_Proteobacteria	rs10750258	C	A	0.05	0.01	8.7×10^{-6}	20.60	g_Prevotella7	rs118038478	A	G	0.21	0.05	7.9×10^{-6}	19.24
	rs11126162	T	C	-0.08	0.02	9.3×10^{-6}	16.97		rs12124567	A	G	-0.12	0.03	9.5×10^{-6}	19.45
	rs11715072	G	A	-0.05	0.01	6.9×10^{-6}	20.30		rs12195431	T	C	0.20	0.04	8.7×10^{-6}	19.74
	rs12150865	C	T	0.05	0.01	1.5×10^{-6}	23.12		rs16937247	G	C	0.15	0.04	9.6×10^{-6}	17.27
	rs12467198	C	T	0.05	0.01	6.3×10^{-6}	20.01		rs2240542	C	T	0.12	0.03	4.8×10^{-6}	21.31
	rs2347697	G	T	0.05	0.01	4.3×10^{-6}	21.25		rs2918132	T	C	0.11	0.03	6.4×10^{-6}	20.23
	rs2532663	A	G	0.13	0.03	7.5×10^{-7}	23.68		rs430270	A	C	0.14	0.03	2.9×10^{-6}	21.94
	rs312757	G	C	0.05	0.01	4.8×10^{-6}	21.01		rs57404562	C	A	0.16	0.03	6.2×10^{-7}	24.20
	rs3890996	G	T	0.05	0.01	7.0×10^{-6}	20.18		rs79263163	A	C	-0.14	0.03	7.5×10^{-6}	20.89
	rs4340090	C	T	-0.07	0.02	1.0×10^{-5}	18.98		rs9426434	T	C	-0.12	0.03	9.7×10^{-6}	19.71
p_Firmicutes	rs6707783	C	T	0.08	0.02	8.1×10^{-6}	20.47	g_Ruminococcaceae UCG004	rs9608249	A	G	-0.16	0.03	2.1×10^{-6}	22.13
	rs74757828	A	T	0.10	0.02	9.3×10^{-6}	19.23		rs9959718	G	A	0.13	0.03	1.9×10^{-6}	23.33
	rs922773	C	T	-0.08	0.02	3.7×10^{-7}	25.93		rs10976229	T	G	0.10	0.02	7.0×10^{-6}	20.01
	rs10833110	A	C	-0.08	0.02	8.4×10^{-6}	19.84		rs11961899	G	A	-0.07	0.02	9.2×10^{-6}	19.24
	rs11940931	A	G	0.09	0.02	9.5×10^{-7}	24.03		rs12125734	G	T	0.13	0.03	2.1×10^{-7}	27.09
	rs78416223	A	G	0.13	0.03	4.9×10^{-6}	20.86		rs2248146	T	C	0.07	0.02	8.2×10^{-6}	20.13
f_Oxalobacteraceae	rs111966731	T	C	0.20	0.04	4.6×10^{-6}	20.95		rs3800154	A	C	-0.08	0.02	6.1×10^{-6}	20.18
	rs11246212	C	T	-0.14	0.03	4.5×10^{-6}	21.75		rs511258	G	A	-0.08	0.02	4.5×10^{-6}	21.74
	rs12002250	A	C	0.20	0.04	5.5×10^{-6}	19.41		rs550351	A	C	0.08	0.02	9.4×10^{-6}	19.06
	rs12509763	C	G	-0.16	0.04	8.1×10^{-6}	20.49		rs6769553	A	G	0.08	0.02	7.9×10^{-8}	29.13
	rs1569853	T	C	-0.14	0.03	7.5×10^{-7}	24.71		rs7123615	C	G	-0.08	0.02	7.1×10^{-6}	19.16
	rs17138946	G	T	-0.19	0.04	8.1×10^{-6}	19.39		rs7569771	A	G	-0.08	0.02	8.1×10^{-6}	19.87
	rs36057338	G	T	0.18	0.04	6.3×10^{-6}	20.74		rs872501	G	A	0.12	0.03	5.8×10^{-6}	20.03
	rs4428215	G	A	0.13	0.02	4.9×10^{-8}	29.81		rs9818949	T	G	-0.09	0.02	5.4×10^{-6}	20.77
	rs561239	A	G	0.11	0.02	7.2×10^{-6}	19.86	g_Odoribacter	rs1035637	G	A	0.08	0.02	6.4×10^{-6}	20.36
	rs6000536	C	T	-0.12	0.02	7.4×10^{-7}	24.06		rs17507951	A	T	0.15	0.03	7.1×10^{-6}	20.17
g_Lachnospiraceae	rs62435498	C	A	0.18	0.04	7.5×10^{-6}	20.53		rs2374247	T	C	-0.17	0.04	3.5×10^{-6}	21.54
	rs736744	T	C	-0.11	0.02	1.5×10^{-7}	27.72		rs2605503	T	C	-0.08	0.02	4.7×10^{-6}	20.97
	rs7993559	A	C	-0.09	0.02	5.0×10^{-6}	20.97		rs28376149	T	C	0.16	0.03	3.5×10^{-7}	25.95
	rs80330081	A	C	-0.19	0.04	6.6×10^{-6}	19.60		rs3103001	A	G	-0.14	0.03	8.7×10^{-6}	19.77
	rs934049	G	A	0.11	0.02	4.2×10^{-6}	21.15		rs58045871	A	G	-0.09	0.02	4.7×10^{-7}	25.39
	rs12072562	T	C	0.13	0.03	7.1×10^{-6}	19.23		rs6461301	T	G	-0.12	0.03	3.6×10^{-6}	21.46
	rs12673420	G	A	0.06	0.01	3.0×10^{-6}	21.93		rs71492034	G	A	0.11	0.02	5.8×10^{-6}	20.56
	rs12747809	A	G	0.06	0.01	8.7×10^{-7}	24.49		rs7298214	G	A	0.08	0.02	3.3×10^{-6}	21.63
	rs12894272	G	A	-0.06	0.01	4.3×10^{-6}	21.44		rs935417	T	A	-0.09	0.02	9.7×10^{-6}	19.56
	rs233486	G	A	0.08	0.02	6.3×10^{-6}	20.23	s_Escherichia coli	rs10024750	C	T	0.10	0.02	3.1×10^{-6}	21.76
g_Marvinbryantia	rs2444793	T	C	0.05	0.01	4.8×10^{-6}	21.06		rs10752292	G	A	-0.12	0.02	1.9×10^{-6}	22.74
	rs2706242	G	C	-0.09	0.02	9.8×10^{-6}	20.37		rs11149171	C	T	-0.15	0.03	8.6×10^{-7}	24.23
	rs2726805	A	G	0.05	0.01	6.3×10^{-6}	20.59		rs12623651	A	C	-0.11	0.02	7.4×10^{-6}	20.09
	rs2882478	G	A	-0.06	0.01	1.2×10^{-6}	23.78		rs17729286	A	C	-0.20	0.05	9.0×10^{-6}	19.71
	rs35182105	A	G	-0.11	0.02	4.9×10^{-6}	20.52		rs2600191	G	T	-0.12	0.02	7.7×10^{-7}	24.43
	rs6656451	T	C	0.05	0.01	5.6×10^{-6}	20.70		rs62578888	A	G	0.12	0.02	3.7×10^{-7}	25.83
	rs7629954	A	G	0.11	0.02	5.8×10^{-6}	20.72		rs6857075	C	T	0.10	0.02	3.7×10^{-6}	21.42
	rs11620597	T	C	0.12	0.03	7.8×10^{-6}	19.34		rs731362	G	C	0.12	0.03	2.3×10^{-6}	22.31
	rs1187983	C	T	-0.09	0.02	2.0×10^{-6}	23.45		rs75297146	C	T	-0.24	0.05	3.1×10^{-6}	21.75
	rs146541147	G	A	0.12	0.03	6.9×10^{-6}	19.60		rs78009268	T	C	0.21	0.04	6.0×10^{-7}	24.91
g_Bacteroides coprocola	rs2724813	G	A	0.08	0.02	6.3×10^{-7}	25.18	s_Bacteroides coprocola	rs9466145	A	C	-0.11	0.02	3.8×10^{-6}	21.38
	rs2842896	C	T	-0.06	0.01	7.3×10^{-7}	24.52		rs116667913	T	C	-0.39	0.08	3.2×10^{-6}	21.69
	rs2863363	G	A	-0.06	0.01	3.1×10^{-6}	21.69		rs12078845	C	A	-0.20	0.05	6.1×10^{-6}	20.47
	rs3125832	A	C	0.07	0.02	5.0×10^{-6}	20.48		rs17141635	A	G	-0.41	0.08	1.5×10^{-6}	23.18
	rs61884471	G	A	0.12	0.02	1.0×10^{-6}	25.08		rs274124	G	A	0.27	0.06	7.3×10^{-6}	20.13
	rs72948274	A	C	-0.13	0.03	3.3×10^{-6}	21.55								
	rs8006832	G	T	-0.10	0.02	6.6×10^{-6}	19.32								

SNP-单核苷酸多态性; EA-效应等位基因; OA-其他等位基因; beta-效应值; SE-标准误差; p-门; f-科; g-属; s-种。

SNP-single nucleotide polymorphism; EA-effect allele; OA-other allele; beta-effect size; SE-standard error; p-phylum; f-family; g-genus; s-species.

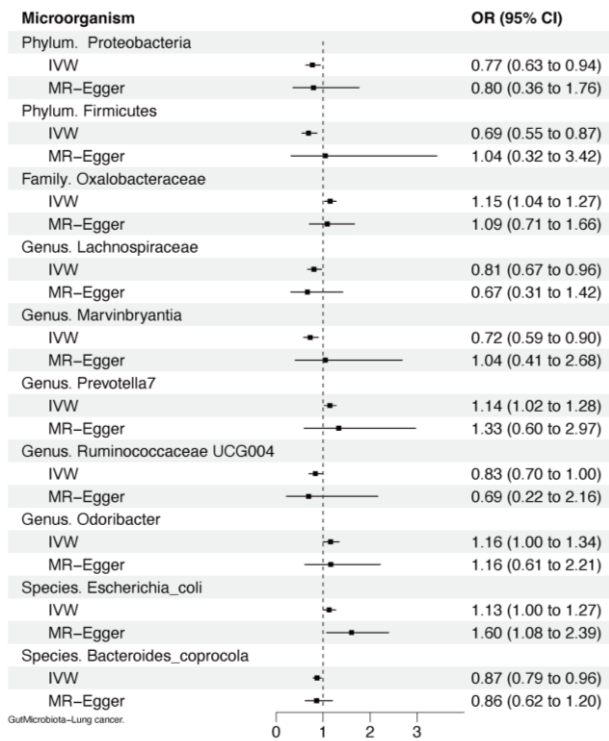


图 2 与肺癌具有遗传因果效应的肠道菌群
Fig. 2 Intestinal flora with genetic causal effects on lung cancer

表 2 MR 分析质量控制结果
Table 2 Quality control results of MR analysis

GWAS ID	肠道菌群	SNP 数目	MR-Egger 截距检验	Cochrane's Q 检验
ebi-a-GCST90016943	p_Proteobacteria	15	0.80	0.75
ebi-a-GCST90017026	p_Firmicutes	12	0.62	0.94
ebi-a-GCST90017032	f_Oxalobacteraceae	10	0.46	0.21
ebi-a-GCST90017044	g_Lachnospiraceae	12	0.71	0.05
ebi-a-GCST90017055	g_Marvinbryantia	12	0.75	0.14
ebi-a-GCST90017116	g_Prevotella7	13	0.94	0.39
ebi-a-GCST90027697	g_Ruminococcaceae UCG004	11	0.99	0.96
ebi-a-GCST90027750	g_Odoribacter	3	0.61	0.34
ebi-a-GCST90027816	s_Escherichia_coli	12	0.10	0.04
ebi-a-GCST90027823	s_Bacteroides_coprocola	4	0.96	1.00

体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路, 如图 6-B 所示。

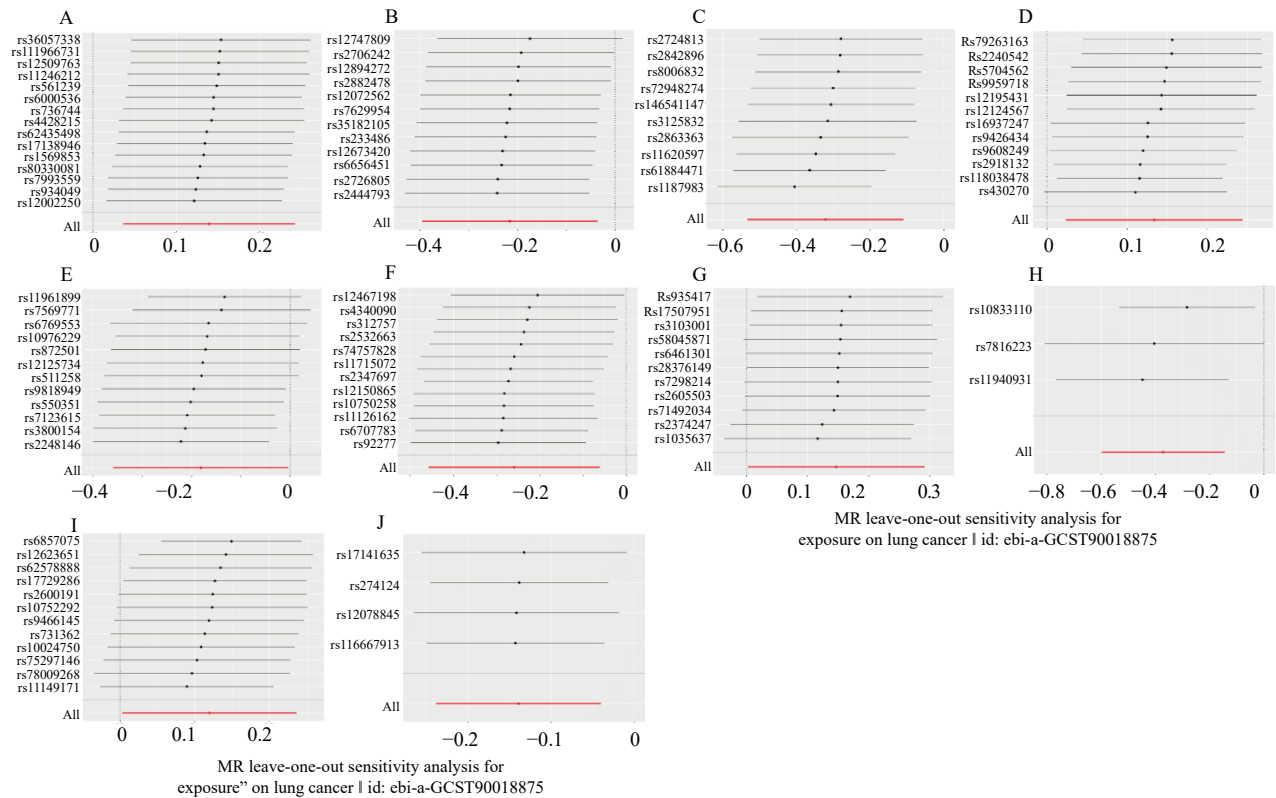
3 讨论

3.1 肠道菌群与肺癌发生存在遗传因果效应

无论是中医藏象学说的“肺与大肠相表里”理论, 还是现代医学的“肺-肠”轴学说, 均提示从肠道菌群认识肺癌发生发展是必然趋势。越来越多研

前 150 的节点进行可视化, 如图 4 所示。其中映射频率靠前的代表中药包括人参、马齿苋、生姜、姜黄、郁金、白果、五味子和丹参等。随后, 对 603 味中药的四气、五味、归经和功效进行统计。如图 5 所示, 预测中药的四气以温为主, 寒、平次之, 五味以苦味为主, 甘、辛次之, 归经以肝为主, 肺、脾、胃和肾次之, 功效以清热为主, 补虚次之, 此外, 还包含活血、理气、祛风湿、化痰止咳平喘和利水渗湿等。最后, 对与预测中药及化学成分存在映射关联的基因进行功能富集分析。GO 富集分析显示, 这些基因主要富集在蛋白向细胞外周定位的调控、蛋白在质膜上定位的调控和昼夜节律等生物学进程; 肌动蛋白为基础的细胞突起、静纤毛和质膜外侧的锚定组件等细胞组分; 硫转移酶活性、蛋白磷酸酶调节活性、碳硫裂解酶活性和磷酸酶调节剂活性等分子功能, 如图 6-A 所示。KEGG 通路富集分析显示, 这些基因主要富集在病毒致癌作用、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、氧化物酶体增植物激活受

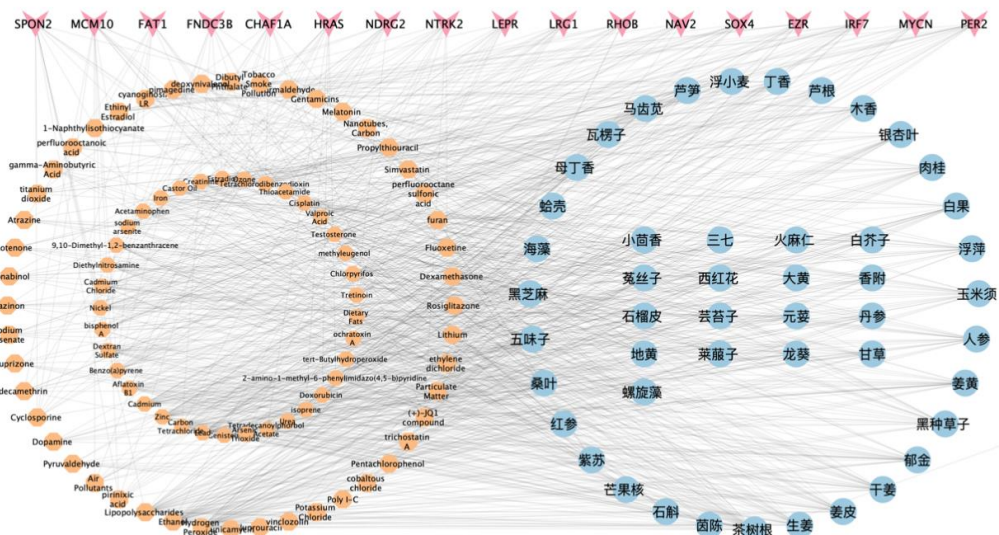
究表明, 肠道菌群在肺癌的发生发展中发挥着重要作用^[19-21]。本研究基于肠道菌群和肺癌的 GWAS 汇总数据开展 MR 分析, 发现了以变形菌门、厚壁菌门和普氏菌属 7 为代表的 10 种与肺癌发生存在显著遗传因果关联的肠道菌群。如表 3 所示, 其中大部分菌群已由临床及临床前研究证实与肺癌发生发展相关, 为本研究结果的可信度提供了良好支撑。值得注意的是, 目前暂无直接证据表明 Marvinbryantia 与肺癌发生相关。Marvinbryantia 是



A-变形菌门; B-厚壁菌门; C-草酸杆菌科; D-螺菌科; E-Marvinbryantia; F-普氏菌属; G-瘤胃球菌科; H-黑臭杆菌属; I-大肠杆菌; J-粪居拟杆菌。

A-Proteobacteria; B-Firmicutes; C-Oxalobacteraceae; D-Lachnospiraceae; E-Marvinbryantia; F-Prevotella; G-Ruminococcaceae UCG004; H-Odoribacter; I-Escherichia coli; J-Bacteroides coprocola.

图 3 留一法分析结果森林图
Fig. 3 Forest plots of results of leave-one-out analysis



红色箭头代表基因，黄色六边形代表化学成分，蓝色圆形代表中药。

The red arrow represents genes, the yellow hexagon represents chemical components, and the blue circle represents traditional Chinese medicine.

图 4 “基因-化学成分-中药”映射网络图
Fig. 4 Mapping network diagram of “Gene-chemical composition-traditional Chinese medicine”

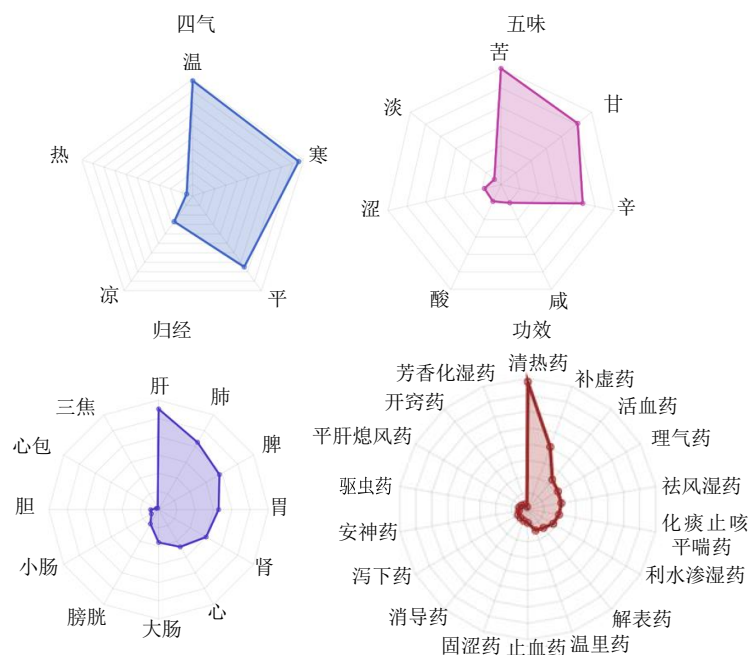
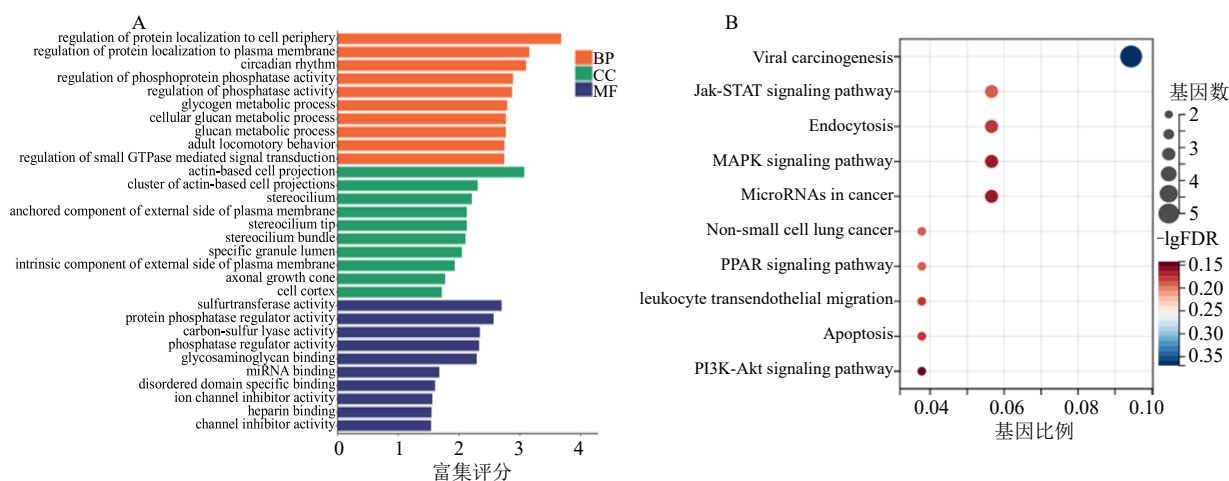


图 5 预测中药性味、归经及功效的统计雷达图

Fig. 5 Statistical radar chart for property and flavor, meridian, and efficacy of predicted traditional Chinese medicines



A-GO 功能富集分析; B-KEGG 通路富集分析。

A-enrichment analysis of GO functional; B-enrichment analysis of KEGG pathway.

图 6 功能富集分析

Fig. 6 Functional enrichment analysis

一种具有纤维素降解功能的菌属,在该菌属下,已知仅有 *M. formatexigens* 1 个菌株^[31]。研究表明, *M. formatexigens* 能提高机体琥珀酸盐产量,而肿瘤内琥珀酸盐能促进前列腺素 E 合成酶 3 基因编码的 p23 蛋白在琥珀化赖氨酸位点 K7、K33 和 K79 的琥珀酸化,驱动其核易位进行环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 转录,从而促进肿瘤生长^[32-33]。结合 MR 分析结果,推测 *Marvinbryantia* 或许可通过代谢途径影响肺癌发生。

3.2 肠道菌群介导肺癌发生的可能生物学机制

肠道菌群及其代谢物可能通过多种途径对肺癌的发生发展产生影响。本研究对工具变量邻近基因进行功能富集分析,发现这些基因主要富集在 JAK/STAT、MAPK、PPAR 和 PI3K/Akt 等信号通路。尽管尚无直接证据表明肠道菌群对上述信号通路具有直接调控作用,但大量研究已证实本研究发现的肠道菌群丰度与这些信号通路激活状态密切相关^[34-41]。而这些信号通路的异常在肺癌的发生发

表 3 肠道菌群与肺癌相关研究
Table 3 Studies on correlation between intestinal flora and lung cancer

肠道菌群	研究类型	疾病	样本量	主要结果
g_Lachnospiraceae ^[22]	临床研究	NSCLC	58	Lachnospiraceae 在 ICI 毒性明显的 NSCLC 患者中丰度更高
g_Odoribacter、s_Escherichia coli ^[23]	临床研究	NSCLC	3	Odoribacter 和 Escherichia 在 ICI 治疗敏感的 NSCLC 患者中丰度降低
g_Marvinbryantia ^[24]	临床+临床前研究	NSCLC	65	Marvinbryantia 在 ICI 治疗敏感的 NSCLC 患者及小鼠中丰度更高
g_Ruminococcaceae UCG004 ^[24-25]	临床研究	NSCLC	47	Ruminococcaceae 丰度高的 NSCLC 患者死亡风险更高
s_Bacteroides coprocola ^[26]	临床研究	NSCLC	39	Bacteroides 在接受 ICI 治疗且摄入高纤维饮食的 NSCLC 患者中丰度显著升高
f_Oxalobacteraceae ^[27]	临床研究	肺腺癌	44	Oxalobacteraceae 是纯磨玻璃样混浊肺腺癌的特异性微生物
g_Prevotella ^[28]	临床研究	肺癌	159	Prevotella7 在肺癌患者粪便样本中丰度显著低于健康人群
p_Proteobacteria ^[29]	临床前研究	NSCLC	30	Proteobacteria 在接受顺铂治疗后的 NSCLC 小鼠中丰度增加
p_Firmicutes ^[30]	临床前研究	肺腺癌	15	Firmicutes 在肺腺癌小鼠的粪便样本中丰度显著高于对照组

NSCLC-非小细胞肺癌；ICI-免疫检查点抑制剂。
NSCLC-non-small cell lung cancer; ICI-immune checkpoint inhibitor.\

展中亦扮演着重要角色，蛋白酪氨酸磷酸酶 H 受体能通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路促进非小细胞肺癌细胞的糖酵解、增殖、迁移和侵袭^[42]；Jak-STAT 信号通路的激活能促进非小细胞肺癌细胞的增殖，迁移和侵袭^[43]；表没食子儿茶素没食子酸酯可通过调节腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）/Akt/MAPK 信号通路抑制肺腺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗耐药^[44]；大蒜的主要成分能通过激活氧化物酶体增殖物激活受体 γ （peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ ）通路抑制下游核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）介导的炎症因子释放，进而预防小鼠肺腺癌发生^[45]。据此认为，厚壁菌门、Marvinbryantia 和变形菌门等肠道菌群介导的肺癌发生可能与 JAK/STAT、MAPK、PPAR 和 PI3K/Akt 等信号通路相关。

3.3 基于 SNPs 邻近基因预测的中药可通过干预关键信号通路调控肺癌进展

思考现代医学化学疗法、靶向治疗等抗肿瘤手段，本研究进一步从“基因-化学成分-中药”路径进一步探索肺癌的中医药解决方案。中医药在预防肺癌发生、复发转移、治疗相关不良反应、耐药，以及提高疾病控制率、客观缓解率和生存率等方面具有显著优势^[46-51]。肺癌属中医学“息贲”“肺积”等范畴，其核心病机可归纳为痰瘀郁毒、气阴两虚，以抗癌祛毒、扶正培本为基本治则，以益气、养阴、

理气、化痰、消瘀、解毒为主要治法^[52]。提交 SNPs 邻近基因至 CTD 数据库，得到以阿霉素、脂多糖、顺铂和呋喃等为代表的 142 个化学成分，顺铂和阿霉素为肺癌化疗基石药物，脂多糖是肺癌发生的危险因素，而呋喃衍生物被证实能干扰肺癌靶向药物代谢从而影响疗效^[53-56]。上述证据提示，预测化学成分在肺癌的发生发展中发挥着重要作用，遂通过上述化学成分进一步预测相关干预中药。

本研究预测的干预中药功效以清热为主，补虚次之，兼有活血、理气、祛风湿、化痰止咳平喘和利水渗湿等，且预测所得人参、五味子、白花蛇舌草、干姜、姜黄、白果、肉桂和丹参等诸多药物既是常见药，更为肺癌及其并发症治疗常用药，所体现的益气养阴温阳、活血化瘀解毒治法突出了肺癌抗癌祛毒、扶正培本的治疗原则。进一步统计预测中药的性味归经，发现其药性以温、寒、平为主，药味以苦、甘、辛为主，归经以肝、肺、脾为主。就药性而言，温、寒看似对立，而肺癌病理因素以痰瘀为主，“病痰饮者，当以温药和之”，故以干姜、半夏等为代表的温药在肺癌治疗中占据着主导地位，而肺癌作为慢性病，痰瘀交结日久多生郁热，故在治疗过程中亦当重视灵活运用黄芩、栝楼等寒凉之品。就药味而言，虽有苦、甘合用，看似对立，实则苦温燥湿、甘温和中之法，突出了在肺癌治疗中标本合治，注重固护脾胃的思想。从归经而言，诸多药物首归肝经，肝主疏泄，恶性肿瘤是一种身心身疾病，情志失调与恶性肿瘤发生发展往往呈双向

因果关联：情志不畅、肝失疏泄、气血津液郁滞导致肿瘤发生，而肿瘤的存在又加剧患者心理负担，如此循环往复，故不可忽视调肝法在恶性肿瘤中的重要作用。

药理学研究也证实了预测的干预中药在肺癌防治中的潜力，以人参为代表的补益药能通过活性氧（reactive oxygen species, ROS）介导氨基末端激酶（*jun kinase*, JNK）/p38 MAPK 信号通路的激活促进人肺腺癌细胞凋亡，并阻滞细胞周期^[57]；通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路降低免疫检查点细胞程序性死亡-配体 1（programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1）的表达抑制肺腺癌细胞增殖^[58]；通过激活 AMPK/mTOR 和 JNK 信号通路诱导非小细胞肺癌细胞中自噬介导的凋亡发生^[59]。以黄芩为代表的清热药能通过抑制基质金属蛋白酶 1（matrix metalloproteinase 1, MMP 1）表达，调节 PI3K/Akt 信号通路，抑制肺癌细胞的生长和转移潜能，促进细胞凋亡^[60]；通过 AMPK 依赖性自噬诱导非小细胞肺癌细胞凋亡^[61]；通过调节 MAPK/JNK 信号通路促进 *p53* 基因表达，从而抑制人乳腺癌细胞株生长并诱导其凋亡^[62]。以枳实为代表的理气药能通过激活细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）信号通路增强自然杀伤细胞活性，促进抗肿瘤作用^[63]。以丹参为代表的活血药能通过 JAK1/STAT3 通路抑制肺癌细胞活性，并抑制肺癌小鼠血管内皮生长因子 A 的表达来改善肺癌血管新生^[64]。以陈皮为代表的化痰药能抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路并促进 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）和自噬效应蛋白（Beclin1）复合物解离，从而刺激自噬以抑制小细胞肺癌细胞增殖并促进凋亡^[65]。以玉米须为代表的利水渗湿药可通过 PI3K/Akt 信号通路促进多种肿瘤细胞的凋亡，并增强 T 细胞介导的免疫应答^[66]。

大量研究已提示肠道菌群在肺癌发生发展中具有重要意义，然而观察性研究结果易受混杂因素影响，鉴于 MR 在因果效应推断方面具独特优势，本研究创新性地采用 MR 分析探索了与肺癌发生具有显著因果关联的肠道菌群。在此基础上，通过 MR 工具变量邻近基因预测潜在的干预中药，在肺癌的防治中具有重要意义，可为后续抗肿瘤中药新药研发提供一定借鉴。

4 结论

本研究基于“肺与大肠相表里”中医经典理论，

运用 MR 方法筛选出以厚壁菌门、*Marvinbryantia* 和变形菌门为代表的 10 种与肺癌发生存在遗传因果关联的肠道微生物，这些微生物主要通过 JAK/STAT、MAPK、PPAR 和 PI3K/Akt 等信号通路介导肺癌发生。同时，预测了可能通过调控肠道菌群影响关键信号通路进而介导肺癌进展的潜在中药，为从肠道菌群视角探索肺癌的中医药防治策略提供重要参考。根据国内外研究现状，中药通过肠道菌群调控肺癌发生的机制不仅与基因或蛋白质表达相关，还与机体多种代谢途径相关，因此后续研究可考虑纳入代谢物作为中介变量来完善研究。由于全基因组测序费用极其高昂，本研究中 MR 分析采用的 GWAS 数据主要来自公共数据库，未来仍需通过更深入的实验来探索和验证肠道中特定菌群介导肺癌发生的生物学机制，以及中药在该过程中的调控作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Leiter A, Veluswamy R R, Wisnivesky J P. The global burden of lung cancer: Current status and future trends [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-639.
- [2] Sun S, Schiller J H, Gazdar A F. Lung cancer in never smokers: A different disease [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 778-790.
- [3] Sanders S J S, AAAS Custom Publishing Office. 125 Questions: Exploration and discovery [J/OL]. *Science* (2024-06-03) [2021-05-14]. <https://www.science.org/content/resource/125-questions-exploration-and-discovery>.
- [4] Sepich-Poore G D, Zitvogel L, Straussman R, et al. The microbiome and human cancer [J]. *Science*, 2021, 371(6536): eabc4552.
- [5] 刘声, 刘晓燕, 郭霞珍. 从肺肠上皮组织细胞变化分析肺与大肠相表里的内涵 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(8): 1051-1054.
- [6] 赵华, 晋玮, 吴昊, 等. 基于肺与大肠相表里理论的健脾固肠方对非小细胞肺癌患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 592-595.
- [7] Sun E, Meng X Q, Kang Z X, et al. Zengshengping improves lung cancer by regulating the intestinal barrier and intestinal microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1123819.
- [8] Lu X B, Xiong L, Zheng X, et al. Structure of gut microbiota and characteristics of fecal metabolites in patients with lung cancer [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1170326.

- [9] Huang J M, Liu D, Wang Y W, *et al.* Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy [J]. *Gut*, 2022, 71(4): 734-745.
- [10] Guo X Q, Rotter J I. Genome-wide association studies [J]. *JAMA*, 2019, 322(17): 1705.
- [11] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925.
- [12] 谢朝荣, 陶庆峰, 胡缤予, 等. 孟德尔随机化研究及其在中医药领域的应用展望 [J]. 中医杂志, 2023, 64(5): 438-442.
- [13] 任清林, 何文博, 岳佳瑞, 等. 两样本孟德尔随机化分析肠道菌群与肺癌的因果关系 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(11): 1618-1627.
- [14] Xiao X, Wu X Y, Yi L, *et al.* Causal linkage between type 2 diabetes mellitus and inflammatory bowel disease: An integrated Mendelian randomization study and bioinformatics analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1275699.
- [15] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, *et al.* A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [16] 柴金莲, 李树栋, 李威, 等. 肠道菌群与药物相关性骨坏死之间的因果关系: 一项两样本双向孟德尔随机化分析 [J/OL]. 中国组织工程研究 (2024-01-08) [2024-01-08]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.r.20240105.1837.009.html>.
- [17] 王家悦, 陈朝霞, 王燕, 等. 基于 STAT3-CASP4/5 通路诱导银屑病细胞焦亡基因调控网络的构建及潜在药物预测 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8142-8152.
- [18] 肖祥, 吴宣谕. 胰腺癌“炎-癌”转化关键基因筛选及干预中药的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4795-4806.
- [19] 夏经纬, 沈波. 肠道微生物在肺癌发生发展及治疗中的研究进展 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2024, 44(1): 130-137.
- [20] Qu Z, Zhang L, Hou R L, *et al.* Exposure to a mixture of cigarette smoke carcinogens disturbs gut microbiota and influences metabolic homeostasis in A/J mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 344: 109496.
- [21] Zheng Y J, Fang Z Y, Xue Y, *et al.* Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 1030-1042.
- [22] Dora D, Weiss G J, Megyesfalvi Z, *et al.* Computed tomography-based quantitative texture analysis and gut microbial community signatures predict survival in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(20): 5091.
- [23] Sarkar J, Cortes Gomez E, Oba T, *et al.* Fluctuations in gut microbiome composition during immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *World J Oncol*, 2023, 14(3): 178-187.
- [24] Newsome R C, Gharaibeh R Z, Pierce C M, *et al.* Interaction of bacterial Genera associated with therapeutic response to immune checkpoint PD-1 blockade in a United States cohort [J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 35.
- [25] Grenda A, Iwan E, Krawczyk P, *et al.* Attempting to identify bacterial allies in immunotherapy of NSCLC patients [J]. *Cancers*, 2022, 14(24): 6250.
- [26] Richard C, Benlaifaoui M, El Ouarzadi O, *et al.* 679 High fiber diet modifies gut microbiome, propionate production, intratumor immune response and is associated with outcome in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immuno Therapy Cancer*, 2020, 8(Suppl 3): A408.
- [27] Zhao Z Y, Qian B L, Peng X, *et al.* Metagenomic analysis of the microbiome of lung adenocarcinoma with pure ground-glass opacity [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e698.
- [28] Qiu B, Xi Y, Li Y, *et al.* Diagnostic signatures for lung cancer by gut microbiome and urine metabolomics profiling [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): e20514.
- [29] Feng Y, Jiang Y, Zhou Y, *et al.* Combination of BFHY with cisplatin relieved chemotherapy toxicity and altered gut microbiota in mice [J]. *Int J Genomics*, 2023, 2023: 3568416.
- [30] Deng Z H, Li Z H, Sun C Q, *et al.* The association between inflammation, the microbiome and urethane-induced pulmonary adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6352-6360.
- [31] Han D S, Wu W K, Liu P Y, *et al.* Differences in the gut microbiome and reduced fecal butyrate in Elders with low skeletal muscle mass [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(7): 1491-1500.
- [32] Rey F E, Faith J J, Bain J, *et al.* Dissecting the *in vivo* metabolic potential of two human gut acetogens [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22082-22090.
- [33] Yu Z L, Peng Y L, Gao J, *et al.* The p23 co-chaperone is a succinate-activated COX-2 transcription factor in lung adenocarcinoma tumorigenesis [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(26): eade0387.
- [34] Li Y, Yang X, Han J C, *et al.* Peimisine ameliorates DSS-induced colitis by suppressing Jak-Stat activation and alleviating gut microbiota dysbiosis in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023: rgad091.
- [35] Li X P, Wang M Z, Liu C, *et al.* Qingfeiying decoction

- inhibits H1N1 virus infection *via* modulation of gut microbiota and inflammatory pathways in a murine model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874068.
- [36] Li X, Mo K B, Tian G, *et al*. Shikimic acid regulates the NF- κ B/MAPK signaling pathway and gut microbiota to ameliorate DSS-induced ulcerative colitis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(23): 8906-8914.
- [37] Wu T, Shen M Y, Guo X M, *et al*. *Cyclocarya paliurus* polysaccharide alleviates liver inflammation in mice *via* beneficial regulation of gut microbiota and TLR4/MAPK signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 160: 164-174.
- [38] Wang M L, Sun P H, Li Z N, *et al*. *Eucommiae cortex* polysaccharides attenuate gut microbiota dysbiosis and neuroinflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: Beneficial in ameliorating depressive-like behaviors [J]. *J Affect Disord*, 2023, 334: 278-292.
- [39] Zhang X G, Zhang B, Li L, *et al*. Fermented noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice improved oxidative stress and insulin resistance under the synergistic effect of Nrf2/ARE pathway and gut flora in db/db mice and HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2022, 13(15): 8254-8273.
- [40] Oliveira L P, Guimarães V H D, Oliveira J R, *et al*. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to alterations in gut villi length modulating TLR4/PI3K/AKT and produces microbiome dysbiosis [J]. *Neuropeptides*, 2020, 82: 102056.
- [41] Xu J, Li T, Xia X Y, *et al*. Dietary ginsenoside T19 supplementation regulates glucose and lipid metabolism *via* AMPK and PI3K pathways and its effect on intestinal microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(49): 14452-14462.
- [42] Wang S, Cheng Z M, Cui Y, *et al*. PTPRH promotes the progression of non-small cell lung cancer *via* glycolysis mediated by the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 819.
- [43] Zhu D Y, Yu Y, Wang W, *et al*. Long noncoding RNA PART1 promotes progression of non-small cell lung cancer cells *via* JAK-STAT signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 6064-6081.
- [44] Zhou Y, Huang S Q, Guo Y Z, *et al*. Epigallocatechin gallate circumvents drug-induced resistance in non-small-cell lung cancer by modulating glucose metabolism and AMPK/AKT/MAPK axis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5837-5853.
- [45] Qu Z, Tian J H, Sun J C, *et al*. Diallyl trisulfide inhibits 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung cancer *via* modulating gut microbiota and the PPAR γ /NF- κ B pathway [J]. *Food Funct*, 2024, 15(1): 158-171.
- [46] 梁启军, 韦任玲, 陈凌红. 益气清毒防癌茶对肺癌高危期的预防作用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(23): 94-96.
- [47] 张素芳. 中医药对非小细胞肺癌根治术后患者生存期及免疫功能影响的临床研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [48] 梁嘉慧. 扶正健脑膏预防气虚痰湿型广泛期小细胞肺癌脑转移的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [49] 马芹, 刘清磊, 张亮, 等. 解毒定痛方预防肺癌合并骨转移患者放疗爆发痛发生的临床效果研究 [J]. 四川中医, 2022, 40(6): 75-79.
- [50] Chen J Y, Feng L. Traditional Chinese Medicine reverses resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A narrative review [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(4): 650-656.
- [51] Huang X M, Wang J, Lin W J, *et al*. Kanglaite injection plus platinum-based chemotherapy for stage III/IV non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 27 RCTs [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153154.
- [52] 陶李蕙苹, 赖岳阳, 李柳, 等. 基于癌毒病机理论辨治肺癌探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 214-217.
- [53] Nagaoka Y, Oshiro K, Yoshino Y, *et al*. Activation of the TGF- β 1/EMT signaling pathway by claudin-1 overexpression reduces doxorubicin sensitivity in small cell lung cancer SBC-3 cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 751: 109824.
- [54] He H, Li T. Hsa_circ_0000190 promotes NSCLC cell resistance to cisplatin *via* the modulation of the miR-1253/IL-6 axis [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2024, 2024: 6647810.
- [55] Liu C H, Chen Z, Chen K, *et al*. Lipopolysaccharide-mediated chronic inflammation promotes tobacco carcinogen-induced lung cancer and determines the efficacy of immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 144-157.
- [56] Guttman Y, Yedidia I, Nudel A, *et al*. New grapefruit cultivars exhibit low cytochrome P4503A4-Inhibition activity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 137: 111135.
- [57] 李茉. 基于 ROS 介导 JNK/p38 MAPK 的激活对人参皂苷 Rg₅ 促进人肺腺癌凋亡及细胞周期阻滞的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [58] 王蔚, 王旭, 余苏云, 等. 人参皂苷 Rg₃ 调节免疫检查点 PD-L1 抑制肺癌 Lewis 细胞增殖的作用及机制研究

- [J]. 中草药, 2019, 50(1): 166-171.
- [59] Li C, Dong Y C, Wang L B, *et al.* Ginsenoside metabolite compound K induces apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells via AMPK-mTOR and JNK pathways [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 406-414.
- [60] Guo J H, Jin G, Hu Y J, *et al.* Wogonin restrains the malignant progression of lung cancer through modulating MMP1 and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Protein Pept Lett*, 2023, 30(1): 25-34.
- [61] Kim H I, Hong S H, Ku J M, *et al.* *Scutellaria Radix* promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cells via induction of AMPK-dependent autophagy [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(3): 691-705.
- [62] 冯钰晴. 黄芩素联合多西他赛通过 MAPK/JNK 通路对人乳腺癌 MCF-7 抑制机制的体外研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [63] Park A, Yang Y, Lee Y, *et al.* *Aurantii Fructus Immaturus* enhances natural killer cytolytic activity and anticancer efficacy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Med*, 2022, 9: 973681.
- [64] 安庆文. 基于活血化瘀法探讨丹参二萜醌通过 JAK1/STAT3 通路治疗血瘀证肺癌 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [65] Li Y Q, Fan F, Wang Y R, *et al.* The novel small molecule BH3 mimetic nobiletin synergizes with vorinostat to induce apoptosis and autophagy in small cell lung cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 216: 115807.
- [66] Gulati A, Singh J, Rasane P, *et al.* Anti-cancerous effect of corn silk: a critical review on its mechanism of action and safety evaluation [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(7): 246.

[责任编辑 潘明佳]