

基于“肠-胞宫轴”探讨东亚人群肠道菌群与妇科癌症的遗传因果关联及天然药物筛选

黎祖鸣¹, 王秋月¹, 李小雅¹, 曾雅静¹, 朱秀君², 周丽丽², 孙艳梅², 肖 静^{2,3*}, 蔡林儿^{2*}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院), 大学城医院妇科, 广东 广州 510006

3. 中医证候全国重点实验室, 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510006

摘要:目的 基于“肠-胞宫轴”采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)探讨东亚人群肠道菌群与妇科癌症之间的遗传因果效应,并筛选调控肠道菌群介导妇科癌症发生发展高风险基因的单体化合物、中药及方剂。方法 以逆方差加权法为主要评估方法,通过东亚人群的肠道菌群与妇科癌症的全基因组关联研究汇总数据进行双向两样本 MR 分析。对工具变量邻近关联基因进行功能富集分析以探析肠道菌群介导妇科癌症发生发展的生物学过程。通过 SoFDA 数据库进行中药方剂的富集分析。通过 GEO 数据库和 UCSC XENA 数据库挖掘和验证肠道菌群介导妇科癌症发生发展的关键风险基因。通过 CTD 数据库和 COREMINE 数据库得到对相应风险基因具有潜在调控作用的单体化合物及中药,分子对接验证其结合性能。结果 MR 分析发现了 4 个与卵巢癌发生风险升高相关的肠道微生物、7 个与宫颈癌发生风险升高相关的肠道微生物、3 个与子宫内膜癌发生风险升高相关的肠道微生物。肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因显著富集在 Ras 相关蛋白 1(Ras-related protein 1, Rap1)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路、三酰甘油稳态、RNA 代谢及结合调节、抗原加工及呈递、表皮发育等生物学过程及通路。肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因显著富集在温补脾肾类方和疏肝行气类方。验证得到 17 个肠道菌群介导妇科癌症发生发展的高风险基因。筛选得到 15 个单体化合物靶向 9 个高风险基因的调控作用关系,57 味中药靶向 12 个高风险基因的调控作用关系。分子对接显示单体化合物与高风险靶点基因具有良好结合性能。结论 基于 MR 发现 14 种肠道菌群与妇科癌症发生发展高风险存在因果关联,其机制可能与脂质代谢稳态、Ras、PI3K/Akt 等通路相关。槲皮素、齐墩果酸、山柰酚可能是调控高风险基因的关键单体化合物,鹿茸、山茱萸、淫羊藿可能是调控高风险基因的关键中药,温补脾肾类方和疏肝行气类方可能是通过调节肠道菌群来防治妇科癌症的重要中药方剂;丰富了“肠-胞宫轴”生物学基础,深化了妇科癌症的病因学认识,并为中医药调控肠道菌群防治妇科癌症提供了新的方向。

关键词: 肠道菌群; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 肠-胞宫轴; 孟德尔随机化; 遗传因果效应; 槲皮素; 齐墩果酸; 山柰酚; 鹿茸; 山茱萸; 淫羊藿; 温补脾肾; 疏肝行气

中图分类号: Q811.4; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2453-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.020

Genetic causality association between gut microbiota and gynecological cancer in East Asian population based on gut-uterus with appendages axis and natural drug screening

LI Zuming¹, WANG Qiuyue¹, LI Xiaoya¹, ZENG Yajing¹, ZHU Xiujun², ZHOU Lili², SUN Yanmei², XIAO Jing^{2,3}, CAI Liner²

1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Gynecology Department, University Town Hospital, The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine), Guangzhou 510006, China

3. National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

收稿日期: 2024-10-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82374504); 广东省中医药管理局科研项目(20221174)

作者简介: 黎祖鸣, 本科, 从事中医药生物信息学研究。E-mail: gzylizuming@126.com

*通信作者: 蔡林儿, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治妇科疾病的临床与基础研究。E-mail: cailiner0212@21cn.com

肖 静, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治妇科疾病的临床与基础研究。E-mail: xiaojingson_2004@126.com

Abstract: Objective To investigate the genetic causality between gut microbiota and gynecological cancers in East Asian populations based on the gut-uterus with appendages axis using Mendelian randomization (MR), and to screen for monomers, Chinese medicines and prescriptions that regulate genes with high risk for the development of gynecological cancers mediated by gut microbiota. **Methods** Bidirectional two-sample MR analysis was performed using pooled data from a genome-wide association study of gut microbiota and gynecological cancer in an East Asian population, with inverse-variance weighting as the primary method of assessing genetic causal effects. Functional enrichment analysis of instrumental variables adjacent to associated genes was used to explore the biological process of gut microbiota mediating gynecological cancer development. Enrichment analysis of traditional Chinese medicine prescriptions was carried out through SoFDA database. GEO database and UCSC XENA database were used to mine and verify the key risk genes for gut microbiota mediating gynecologic cancer development. Monomers and traditional Chinese medicines with regulatory effects on corresponding risk genes were obtained from CTD database and COREMINE database, and their binding properties were verified by molecular docking. **Results** MR analysis identified four intestinal microorganisms associated with an elevated risk of ovarian cancer development, seven intestinal microorganisms associated with an elevated risk of cervical cancer development, and three intestinal microorganisms associated with an increased risk of endometrial cancer development. Genes related to gut microbiota mediating gynecological cancer development were significantly enriched in biological processes and pathways such as Rap1, phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, triglyceride homeostasis, regulation of RNA metabolism and binding, antigen processing and presentation and epidermal development. The gut microbiota mediated the occurrence and development of gynecological cancer-related genes, which were significantly enriched in warming and tonifying the spleen and kidney formulas and soothing the liver and promoting the flow of *qi* formulas. A total of 17 high-risk genes of gut microbiota mediating gynecological cancer development were validated. The regulatory relationships of 15 monomer compounds targeting nine high-risk genes and 57 traditional Chinese medicines targeting 12 high-risk genes were screened. Molecular docking showed that monomer compounds had good binding performance with high-risk target genes. **Conclusion** Based on MR analysis, a causal association was found between 14 gut microbiota and a high risk of gynecological cancer development, the mechanism of which may be related to lipid metabolism homeostasis, Ras, PI3K/Akt and other pathways. Quercetin, oleanolic acid, and kaempferol may be key monomer compounds regulating high-risk genes. Lurong (*Cervi Cornu Pantotrichum*), Shanzhuyu (*Corni Fructus*), Yinyanghuo (*Epimedii Folium*) may be key traditional Chinese medicines regulating high-risk genes. Warming and tonifying the spleen and kidney formulas, along with soothing the liver and promoting the flow of *qi* formulas, may be important Chinese medicine prescriptions to prevent and treat gynecological cancers by improving intestinal microbiota. This study enriches the biological foundation of the “gut-uterus with appendages axis”, deepens the understanding of the etiology and pathogenesis of gynecological cancers, and provides a new direction for the regulation of gut microbiota by traditional Chinese medicine in the prevention and control of gynecological cancers.

Key words: gut microbiota; ovarian cancer; cervical cancer; endometrial cancer; gut-uterus with appendages axis; Mendelian randomization; genetic causality; quercetin; oleanolic acid; kaempferol; *Cervi Cornu Pantotrichum*; *Corni Fructus*; *Epimedii Folium*; warming and tonifying spleen and kidney; soothing liver and promoting *qi*

妇科癌症是仅次于乳腺癌的女性第 2 大高发癌症，主要包括卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等，近年来，全球及中国妇科恶性肿瘤的发病率和死亡率呈整体上升趋势^[1-2]。既往研究认为妇科癌症并非由单一原因引起，而是由于遗传因素以及机体内外环境多种因素共同作用的结果^[2]。鉴于妇科癌症给女性患者带来的健康威胁和随之而来的经济负担，早期癌症筛查和预防非常重要。随着 2021 年 *Science* 发布 125 个世界前沿科学问题，微生物组在疾病发生发展过程中的重要性得到了广泛关注，尤其是肠道微生物群^[3]。肠道微生物群是人类胃肠道中各种细菌的统称，它们在生理稳态和代谢中发挥重要作用，包括物质代谢、营养吸收和免疫系统发育等^[4]。肠道微生物群已被广泛认为是影响癌症发展的关

键环境因素之一，识别出可能促进癌症发展的特定菌群，是当前研究肠道微生物与妇科肿瘤关系中的主要挑战和研究焦点^[5]。

中医理论认为人体是一个高度复杂的整体，局部的疾病往往是全身功能失调的反映。全国名中医罗颂平教授在“肾-天癸-冲任-胞宫轴”理论的基础上，提出了“肠-胞宫轴”这一创新性理论，突出了肠道与胞宫在生理和病理上的相互影响^[6]，在中医的宏观视角中，这种联系主要体现在脾和肾的功能上；而从现代生物学的微观角度来看，肠道微生物群落构成了肠道与胞宫之间的联系纽带^[6]。有研究发现采用补肾化痰治法可通过改变肠道微生态、纠正代谢紊乱，进而改善多囊卵巢综合征患者的中医证候表现^[7]。目前研究显示，妇科恶性肿瘤患者在

发病前和治疗期间表现出肠道菌群的变化,肠道菌群与妇科恶性肿瘤之间密切相关^[8]。通过调节肠道微生物群可在一定程度上防治妇科癌症的发生发展^[9]。因此,“肠-胞宫轴”在妇科癌症的发病机制中发挥至关重要的作用。

全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 是统计遗传学的关键方法,强调性状是由遗传因素所决定的,通过全基因组测序技术能够识别与特定性状显著相关的基因组变异位点^[10]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 则利用全基因组中存在的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variable, IV), 旨在探讨暴露因素与结果之间的遗传因果关系^[11]。由于 SNP 在受孕时的随机分配特性,使其不受混杂因素和反向因果关系的干扰,从而为 MR 研究提供了推断因果效应的重要优势^[12]。因此,本研究首次基于东亚人群肠道菌群与妇科癌症的 GWAS 数据,采用 MR 探索与妇科癌症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妇科癌症发生具有潜在调控作用的单体化合物、中药及方剂,丰富“肠-胞宫轴”理论的生物学内涵。

1 资料与方法

1.1 研究设计

首先采用两样本 MR 分析来探讨肠道菌群与妇科癌症 (卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌) 之间的遗传因果效应。在孟德尔随机化中, SNP 被定义为 IV, 其基于 3 个核心假设: ①IV 必须与暴露因素 (肠道菌群) 显著相关; ②IV 与任何混杂因素无关联; ③IV 只能通过暴露因素影响结局 (妇科癌症)^[13]。随后, 获取 IV 的邻近关联基因, 通过功能富集分析探讨肠道菌群介导妇科癌症发生发展的生物学过程; 通过 SoFDA 数据库 (<http://www.tcmip.cn/Syndrome/front/#/>) 进行中药方剂的富集分析; 通过 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 和 UCSC XENA 数据库 (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 挖掘和验证肠道菌群介导妇科癌症发生发展的关键风险基因; 通过 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>) 和 COREMINE 数据库 (<https://www.coremine.com/>) 得到对相应风险基因具有潜在调控作用的单体化合物及中药; 分子对接验证其结合性能。

1.2 肠道菌群与妇科癌症 GWAS 汇总数据

肠道菌群数据来自 Liu 等^[14]2022 年发表于

Nature Genetics 的东亚人群 GWAS 汇总数据, 妇科癌症数据来自 Sakaue 等^[15]2021 年发表于 *Nature Genetics* 的东亚人群 GWAS 汇总数据, GWAS 汇总数据的详细信息见表 1。种水平的肠道菌群研究提供了更精确的信息, 因为其关注的是微生物群落中特定的成员, 有助于揭示特定菌株在健康和疾病中的作用, 以及它们如何影响宿主的生理和免疫功能^[16]。因此, 本研究针对性地研究了种水平的肠道菌群与妇科癌症之间的遗传因果关联。

表 1 孟德尔随机化研究纳入的 GWAS 汇总数据

Table 1 GWAS summary data included in Mendelian randomization studies

样本	数据来源	样本量/例	种族	年份
肠道菌群	34980918	3 432	东亚人	2022
卵巢癌	34594039	61 457	东亚人	2021
子宫颈癌	34594039	61 581	东亚人	2021
子宫内膜癌	34594039	61 814	东亚人	2021

1.3 IV 选择

基于 MR 研究的 3 个核心假设来获取 IV: ①筛选与每种肠道微生物显著相关的 SNP, 阈值为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ^[17]; ②以东亚人群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^[18]; ③剔除与混杂因素相关的 SNP; ④计算每个 SNP 的 F 统计值以剔除弱 IV, 若 $F < 10$, 提示该 SNP 为弱 IV^[17]; ⑤通过回文序列检测剔除回文 SNP; ⑥采用 MR Steiger 过滤方法剔除 IV 中与暴露因素的相关性小于结局因素相关性的 IV^[19]。

1.4 统计学分析

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、加权中位数和加权众数方法评估 IVW 结果的稳健性。IVW 作为主要的分析方法, 若出现显著异质性时, 使用随机效应模型, 反之使用固定效应模型^[20]。MR 分析的结果以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 来显示肠道菌群与妇科癌症之间的潜在因果效应关系。当 IVW 方法的 P 值小于 0.05 并且 IVW、MR-Egger、加权中位数和加权众数显示出一致的方向性, 则认为研究结果具有统计学意义。此外, 采用留一法 (leave-one-out sensitivity test, LOO) 检验评估 IVW 结果的有效性^[21], 采用 Cochrane's Q 检验检测工具变量之间的异质性^[22], 采用孟德尔随机多态性

残差和离群值法 (Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 和 MR-Egger 回归检验潜在的水平多效性。MR-PRESSO 用于检测显著的离群值并通过去除离群值进而得到校正水平效应^[23]。所有分析均使用 R (v4.3.0) 统计软件进行。使用 “TwoSampleMR” 软件包进行 MR 分析。

1.5 IV 邻近关联基因筛选与富集分析

使用 “vautils” 和 “dplyr” 包, 根据 SNP 编号及其对应的染色体序列和位点, 寻找与 IV 相邻的关联基因。从 GEO 数据库下载卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌相关转录组测序数据集 GSE66957、GSE63514 和 GSE17025。GSE66957 包括 57 个卵巢癌样本和 12 个对照样本 (健康); GSE63514 包括 28 个子宫颈癌样本和 24 个对照样本; GSE17025 包括 91 个子宫内膜癌样本和 12 个对照样本。使用 “limma” 包对进行差异表达基因分析, 筛选标准为 $P_{\text{adj}} < 0.05$ 和 $|\log_2 \text{FC}| > 1$ [FC 表示差异倍数 (fold change)], 进而得到表达上调的高风险基因。通过 UCSC XENA 数据库提取 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 中对应的癌症数据和 GTEx 数据库 (<https://www.gtexportal.org/home/>) 中对应的正常组织数据, 进一步验证肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关关键高风险基因的表达水平。采用本体论生物过程 (gene ontology biological process, GOBP) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析探讨邻近关联基因参与的生物学过程及信号通路。中医证候本体及多维定量关联计算平台 (SoFDA, <http://www.tcmip.cn/Syndrome/front/#/>) 是一个中医证候本体论、证候分类工具以及与疾病相关特征关联的数据库, 可用于研究病理联系和治疗机制, 其不仅为证候科学内涵解析提供高质量的数据信息, 也为 “证候-证候” “证候-疾病” “疾病-证候-方剂” 之间的关联性客观评价提供有力工具, 对中医临床的精准诊疗和新药研发具有重要意义^[24-25]。通过 SoFDA 数据库进行中药方剂的富集分析, 以挖掘通过干预肠道菌群防治妇科癌症发生发展的重要方剂, $P < 0.05$ 被认为具有显著性。

1.6 筛选对高风险基因具有调控作用的单体化合物及中药

将高风险基因提交至 CTD 数据库, 查找对其具有调控作用的单体化合物, 并通过参考文献得到

它们之间的调控关系^[26-27]。将高风险基因提交至 COREMINE 数据库中寻找其潜在干预中药, 以 $P < 0.05$ 作为筛选标准。

1.7 分子对接技术验证单体化合物与高风险基因的结合性能

使用 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载靶蛋白的 3D 结构文件, 使用 PubChem 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>) 下载单体化合物的 3D 结构文件。在对接之前, 使配体和受体能量最小化, 删除受体的水分子, 添加极性氢原子, 赋予电荷并添加磁场。将单体化合物与靶蛋白进行对接, 使用 Autodock Vinahe 和 Autodock 分子对接软件分别评价与验证结果。若分子结合能 $< -5 \text{ kcal/mol}$ ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 表示二者可形成稳定对接。最后利用 Pymol 和 Ligplot 软件实现对接结果可视化。

2 结果

2.1 肠道菌群与妇科癌症的遗传因果效应

251 个种水平的肠道菌群共获得了 7 084 个 SNPs, F 统计值均大于 10, 不存在弱 IV, 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。MR 分析结果发现了 16 个与卵巢癌发生具有显著遗传因果效应的肠道微生物, 其中 4 个与卵巢癌发生风险升高相关, 包括伪肺炎链球菌 *Streptococcus pseudopneumoniae*、克氏柠檬酸杆菌 *Citrobacter koseri*、韦荣球菌 *Veillonella parvula*、沙氏另枝菌 *Alistipes shahii*; 12 个与卵巢癌发生风险降低相关, 包括解糖脲普雷沃氏菌 *Prevotella disiens*、双歧杆菌 *Bifidobacterium bifidum*、流感嗜血杆菌 *Haemophilus influenzae*、副血链球菌 *Streptococcus parasanguinis*、粪便杆菌 *Coprobacillus* sp. 291、鲍氏梭菌 *Clostridium bolteae*、戈登链球菌 *Streptococcus gordonii*、尚普氏瘤胃球菌 *Ruminococcus champanellensis*、斯氏假单胞菌 *Pseudomonas stutzeri*、拉克诺螺旋菌 *Lachnospiraceae bacterium* 1456FAA、血孪生球菌 *Gemella sanguinis*、刹那拟杆菌 *Bacteroides fluxus*。16 个与宫颈癌发生具有显著遗传因果效应的肠道微生物, 其中 7 个与宫颈癌发生风险升高相关, 包括假黄酮假单胞菌 *Pseudoflavonifractor capillosus*、粪肠球菌 *Enterococcus faecalis*、菠萝多源菌 *Pantoea ananatis*、链球菌 C150 *Streptococcus* sp. C150、口腔链球菌 *Streptococcus oralis*、二路普雷沃氏菌 *Prevotella*

bivia、瘤胃球菌 *Ruminococcus flavefaciens*; 9 个与宫颈癌发生风险降低相关, 包括阴道乳杆菌 *Lactobacillus vaginalis*、空肠弯曲菌 *Campylobacter jejuni*、嗜沫凝聚杆菌 *Aggregatibacter aphrophilus*、溶血孪生球菌 *Gemella haemolysans*、弗氏弧菌 *Vibrio furnissii*、兔嗜肽杆菌 *Peptoniphilus harei*、普氏普雷沃氏菌 *Prevotella amnii*、连翘单宁菌 *Tannerella forsythia*、口普雷沃氏菌 *Prevotella oris*。9 个与子宫内膜癌发生具有显著遗传因果效应的肠道微生物, 其中 3 个与子宫内膜癌发生风险升高相关, 包括瘤胃球菌 *Ruminococcus* sp. 5139BFAA、韦荣球菌 *Veillonella parvula*、普氏粪杆菌 *Faecalibacterium prausnitzii*; 6 个与子宫内膜癌发生风险降低相关, 包括嗜粘蛋白阿克曼氏菌

Akkermansia muciniphila、瘤胃乳杆菌 *Lactobacillus ruminis*、大肠杆菌 *Escherichia coli*、乳酸瘤胃球菌 *Ruminococcus lactaris*、产黑素普雷沃氏菌 *Prevotella melaninogenica*、冠状链球菌 *Streptococcus cristatus*, 详细的因果效应 OR 及 95% CI 见图 1。IVW、MR-Egger、加权中位数和加权众数均显示出一致的方向性, 说明 IVW 结果具有良好的稳健性。

为了评估肠道菌群与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌之间的双向因果遗传效应, 使用卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌的 GWAS 汇总数据作为“暴露”, 肠道菌群作为“结局”, 选择与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌显著相关的 SNPs ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) 作为 IV^[28]。然而, 并没有获得足够的具有统计学意义的 SNP, 因此, 认为反向因果效应并不成立。

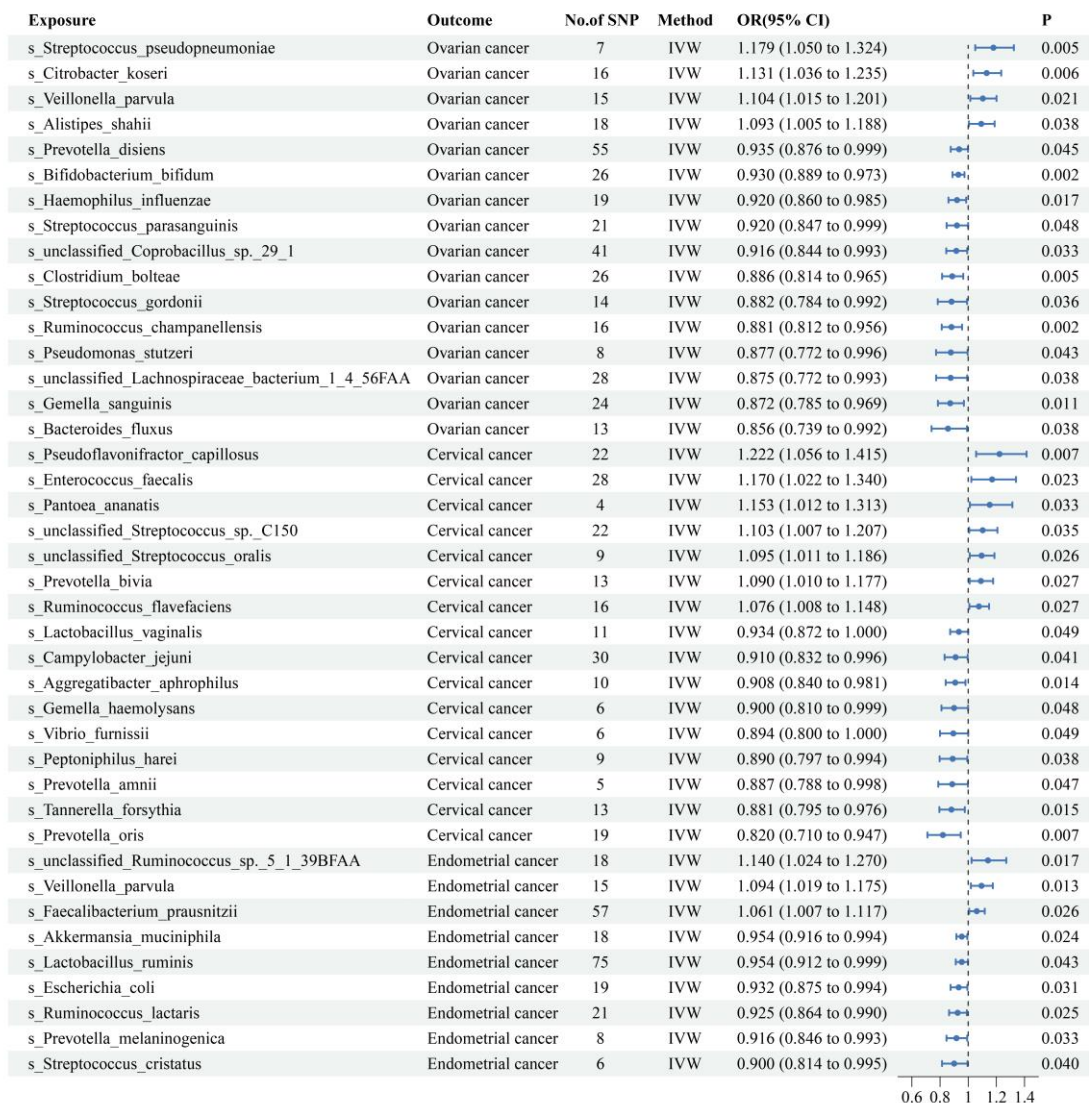


图 1 肠道菌群对妇科癌症的 MR 分析结果

Fig. 1 MR analysis of gut microbiota on gynecological cancer

2.2 敏感性分析

MR 的敏感性分析结果见表 2。Cochrane's Q 检验显示 $P>0.05$, 表明 SNPs 间不存在异质性; MR-PRESSO 检验 $P>0.05$, 表明未检测到离群 SNP; MR-Egger-intercept 测试结果显示 $P>0.05$, 表明 MR

分析结果不存在水平多效性; LOO 检验结果显示, 因果效应不存在受到某个 SNP 影响的可能。

2.3 IV 邻近关联基因筛选与富集分析

根据 SNP 编号及其所处的染色体序列与位点, 确定了与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌风险升高相

表 2 MR 分析质量控制检验结果
Table 2 Quality control results of MR analysis

暴露 (肠道菌群)	结局 (妇科癌症)	异质性检验	离群值检验 (MR-PRESSO)	水平多效性 (MR-Egger intercept)
s_Streptococcus pseudopneumoniae	卵巢癌	0.698	0.683	0.301
s_Citrobacter koseri	卵巢癌	0.795	0.756	0.173
s_Veillonella parvula	卵巢癌	0.766	0.802	0.518
s_Alistipes shahii	卵巢癌	0.569	0.425	0.235
s_Prevotella disiens	卵巢癌	0.659	0.604	0.129
s_Bifidobacterium bifidum	卵巢癌	0.963	0.889	0.090
s_Haemophilus influenzae	卵巢癌	0.297	0.311	0.225
s_Streptococcus parasanguinis	卵巢癌	0.421	0.461	0.486
s_unclassified Coprobacillus sp. 29 1	卵巢癌	0.756	0.757	0.491
s_Clostridium bolteae	卵巢癌	0.681	0.747	0.796
s_Streptococcus gordonii	卵巢癌	0.823	0.830	0.418
s_Ruminococcus champanellensis	卵巢癌	0.782	0.855	0.838
s_Pseudomonas stutzeri	卵巢癌	0.163	0.288	0.430
s_unclassified Lachnospiraceae Bacterium 1 4 56FAA	卵巢癌	0.569	0.619	0.760
s_Gemella sanguinis	卵巢癌	0.154	0.172	0.600
s_Bacteroides fluxus	卵巢癌	0.839	0.900	0.900
s_Pseudoflavonifractor capillosus	宫颈癌	0.617	0.695	0.748
s_Enterococcus faecalis	宫颈癌	0.899	0.932	0.640
s_Pantoea ananatis	宫颈癌	0.947	0.993	0.989
s_unclassified Streptococcus sp. C150	宫颈癌	0.768	0.748	0.246
s_unclassified Streptococcus oralis	宫颈癌	0.762	0.775	0.486
s_Prevotella bivia	宫颈癌	0.901	0.933	0.843
s_Ruminococcus flavefaciens	宫颈癌	0.995	0.994	0.384
s_Lactobacillus vaginalis	宫颈癌	0.353	0.490	0.751
s_Campylobacter jejuni	宫颈癌	0.235	0.276	0.935
s_Aggregatibacter aphrophilus	宫颈癌	0.491	0.601	0.666
s_Gemella haemolysans	宫颈癌	0.378	0.343	0.204
s_Vibrio furnissii	宫颈癌	0.582	0.727	0.569
s_Peptoniphilus harei	宫颈癌	0.148	0.251	0.602
s_Prevotella amnii	宫颈癌	0.878	0.933	0.732
s_Tannerella forsythia	宫颈癌	0.645	0.711	0.487
s_Prevotella oris	宫颈癌	0.517	0.522	0.336
s_unclassified Ruminococcus sp. 5 1 39BFAA	子宫内膜癌	0.402	0.444	0.481
s_Veillonella parvula	子宫内膜癌	0.524	0.511	0.198
s_Faecalibacterium prausnitzii	子宫内膜癌	0.338	0.271	0.072
s_Akkermansia muciniphila	子宫内膜癌	0.156	0.244	0.851
s_Lactobacillus ruminis	子宫内膜癌	0.742	0.752	0.578
s_Escherichia coli	子宫内膜癌	0.720	0.798	0.872
s_Ruminococcus lactaris	子宫内膜癌	0.951	0.973	0.992
s_Prevotella melaninogenica	子宫内膜癌	0.963	0.981	0.721
s_Streptococcus cristatus	子宫内膜癌	0.652	0.703	0.454

关肠道菌群的 260 个 SNP (卵巢癌 56 个、宫颈癌 114 个、子宫内膜癌 90 个), 其分别对应 118 个、240 个、180 个邻近关联基因, 即肠道菌群介导卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌发生发展相关基因。功能富集分析结果显示, 肠道菌群介导卵巢癌发生发展相关基因显著富集在 Ras 相关蛋白 1 (Ras-related protein 1, Rap1) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路、Ras 信号通路、缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 信号通路、内分泌抗性、三酰甘油稳态、酰基甘油稳态、核苷酸代谢过

程、表皮发育等; 肠道菌群介导宫颈癌发生发展相关基因显著富集在 mRNA 代谢调控、RNA 结合调节、清道夫受体活性等; 肠道菌群介导子宫内膜癌发生发展相关基因显著富集在抗原加工和呈递、表皮发育、角质形成细胞分化等, 见图 2。通过 SoFDA 平台进行中药方剂富集分析, 结果显示肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因显著富集在健神片、腰肾膏、参茸鞭丸、厚朴温中汤等温补脾肾类方以及六郁丸、沉香曲、天台乌药散、开郁舒肝丸等疏肝行气类方, 见图 3。由此推测, 温补脾肾类方和疏肝行气类方可能是通过调节肠道菌群来防治妇科癌症的重要中药方剂。

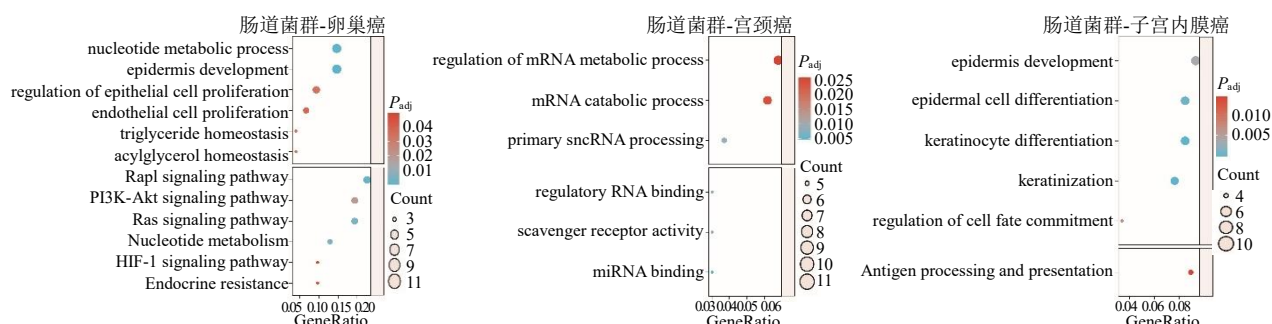


图 2 肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因的功能富集分析

Fig. 2 Functional enrichment analysis of genes related to development of gynecological cancer mediated by gut microbiota

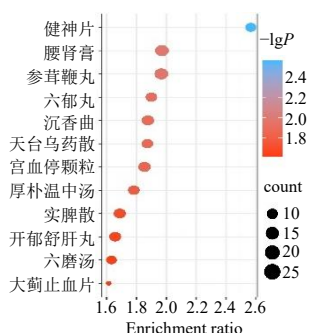


图 3 肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因的中药方剂富集分析

Fig. 3 Enrichment analysis of genes related to development of gynecologic cancer mediated by gut microbiota in traditional Chinese medicine prescriptions

2.4 对高风险基因具有调控作用的单体化合物及中药筛选

在卵巢癌样本、宫颈癌样本和子宫内膜癌样本中分别进行差异基因表达分析, 在与卵巢癌风险升高相关肠道菌群的 118 个邻近关联基因中, 得到 16 个显著上调的高风险基因, 同理在宫颈癌中得到 14 个显著上调的高风险基因, 在子宫内膜癌中得到 8

个显著上调的高风险基因, 见图 4。进一步通过 UCSC XENA 数据库验证其表达水平, 最后得到 4 个肠道菌群介导卵巢癌发生发展的高风险基因, 8 个肠道菌群介导宫颈癌发生发展的高风险基因, 5 个肠道菌群介导子宫内膜癌发生发展的高风险基因, 见图 5。将上述 17 个肠道菌群介导妇科癌症发生发展的高风险基因提交至 CTD 数据库, 筛选得到槲皮素、齐墩果酸、山柰酚等 15 个单体化合物靶向 9 个高风险基因的调控作用关系, 见表 3。通过 COREMINE 数据库共获得鹿茸、山茱萸、淫羊藿等 57 味中药靶向 12 个肠道菌群介导妇科癌症发生发展的高风险基因, 见图 6。

2.5 分子对接技术验证单体化合物与高风险基因的结合性能

根据表 3 的“化合物-基因”调控关系, 将两者进行分子对接以验证结合效能, 如表 4 所示, 所有化合物与靶基因的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 表示两者间的亲和力较好, 结合稳定。通过 Pymol 和 Ligplot 软件, 将结合能最小的 3 个组合进行 3D 和 2D 对接可视化, 它们主要通过形成氢键等形式稳定结合, 见图 7。

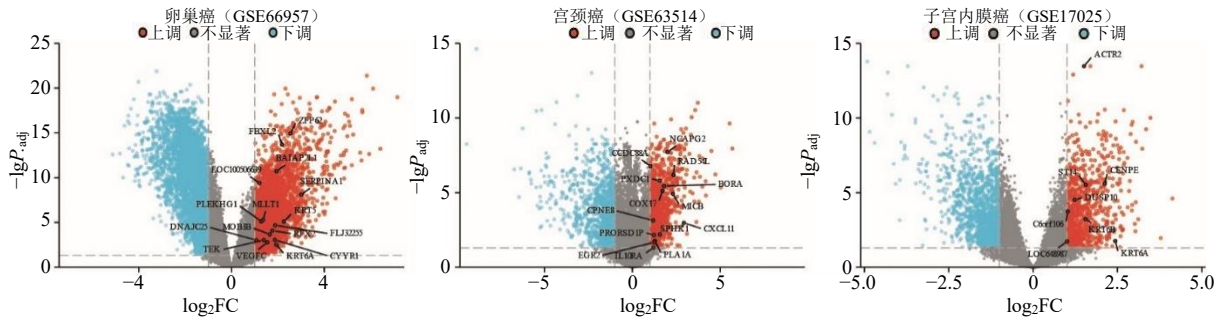


图 4 肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因的差异表达分析

Fig. 4 Differential expression analysis of genes related to development of gynecologic cancer mediated by gut microbiota

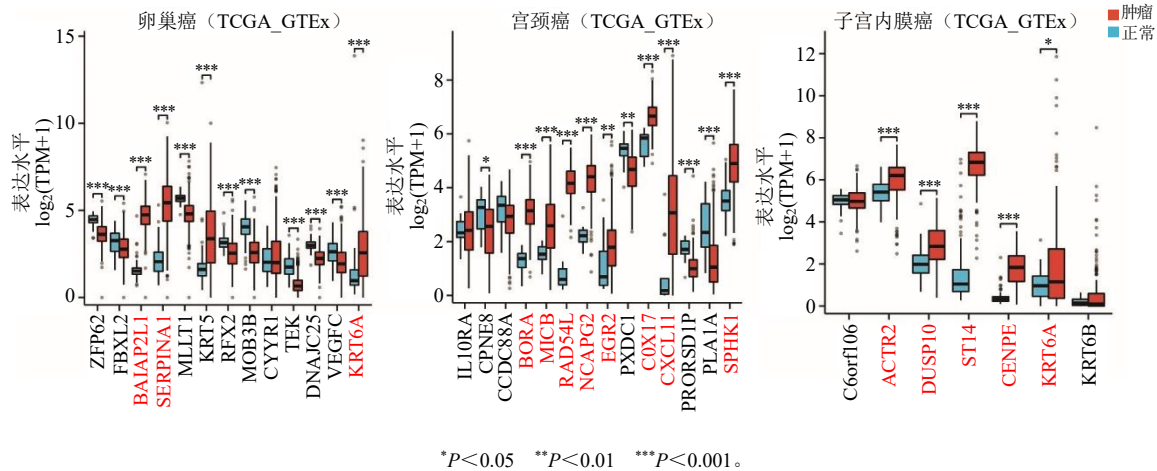


图 5 肠道菌群介导妇科癌症发生发展高风险基因的差异表达验证

Fig. 5 Differential expression validation of high risk genes related to development of gynecologic cancer mediated by gut microbiota

表 3 “肠道菌群-SNP-基因-化合物” 关联

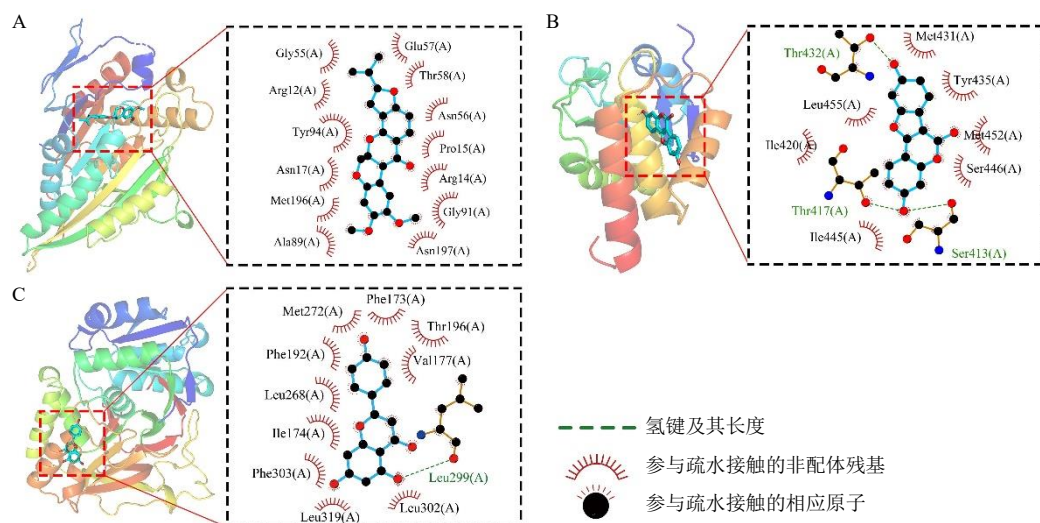
Table 3 Association of “gut microbiota-SNP-gene-compound”

肠道微生物	SNP	基因	化合物	相互作用	PubMed ID
<i>Citrobacter koseri</i>	rs117421179	SERPINA1	鱼藤酮	鱼藤酮降低 SERPINA1 蛋白表达	35218269
<i>Veillonella parvula</i>	rs80119530	KRT5	染料木素	染料木素降低 <i>KRT5</i> mRNA 表达	20706672
<i>Streptococcus</i> sp. C150	rs147046192	BORA	表没食子儿茶素 没食子酸酯	铬酸钾(VI)与表没食子儿茶素没食子酸酯共处理降低 <i>BORA</i> mRNA 表达	22079256
<i>Streptococcus</i> sp. C150	rs147046192	BORA	槲皮素	槲皮素降低 <i>BORA</i> mRNA 表达	21632981
<i>Streptococcus</i> sp. C150	rs77236243	NCAPG2	鱼藤酮	鱼藤酮降低 <i>NCAPG2</i> mRNA 表达	28374803
<i>Prevotella bivia</i>	rs151160652	COX17	芹菜素	芹菜素抑制反应 (α-氯醇增加 COX17 蛋白表达)	30107153
<i>Prevotella bivia</i>	rs151160652	COX17	儿茶素	儿茶素抑制反应 (4-(<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -亚硝胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮与苯并(a)芘共处理增加 <i>COX17</i> mRNA 表达)	21882252
<i>Prevotella bivia</i>	rs151160652	COX17	表没食子儿茶素 没食子酸酯	表没食子儿茶素没食子酸酯降低 <i>COX17</i> mRNA 表达	22079256
<i>Ruminococcus flavefaciens</i>	rs4252946	CXCL11	β-萘黄酮	二乙基亚硝胺与 β-萘黄酮共处理降低 <i>CXCL11</i> mRNA 表达	18164116
<i>Ruminococcus flavefaciens</i>	rs4252946	CXCL11	二酮哌嗪型吡啶生物碱	二酮哌嗪型吡啶生物碱降低 <i>CXCL11</i> mRNA 表达	19818335
<i>Streptococcus oralis</i>	rs60270220	SPHK1	蛇葡萄素	蛇葡萄素降低 SPHK1 蛋白活性/表达	22251058

表 4 化合物与靶点基因的分子对接

Table 4 Molecular docking of compounds with target genes

化合物	CAS ID	基因	RCSB ID	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
槲皮素	117-39-5	CENPE	8HFH	-7.5
白藜芦醇	501-36-0	CENPE	8HFH	-7.0
鱼藤酮	83-79-4	CENPE	8HFH	-9.0
芹菜素	520-36-5	COX17	2LGQ	-6.3
儿茶素	154-23-4	COX17	2LGQ	-6.0
表儿茶素	989-51-5	COX17	2LGQ	-6.1
β-萹黄酮	6051-87-2	CXCL11	1RJT	-8.3
二酮哌嗪型吡啶生物碱	25644-25-1	CXCL11	1RJT	-7.0
考迈斯托醇	479-13-0	DUSP10	7UMV	-8.6
齐墩果酸	508-02-1	DUSP10	7UMV	-6.5
白藜芦醇	501-36-0	DUSP10	7UMV	-7.2
鱼藤酮	83-79-4	DUSP10	7UMV	-7.7
鱼藤酮	83-79-4	SERPINA1	8PI2	-8.1
蛇葡萄素	27200-12-0	SPHK1	3VZB	-8.2
芹菜素	520-36-5	SPHK1	3VZB	-8.5
山柰酚	520-18-3	SPHK1	3VZB	-8.4
白藜芦醇	501-36-0	SPHK1	3VZB	-7.8



A-CENPE (PDB ID: 8HFH) -鱼藤酮; B-DUSP10 (PDB ID: 7UMV) -考迈斯托醇; C-SPHK1 (PDB ID: 3VZB) -芹菜素。

A-CENPE (PDB ID: 8HFH)-rotenone; B-DUSP10 (PDB ID: 7UMV)-coumestrol; C-SPHK1 (PDB ID: 3VZB)-apigenin.

图 7 化合物与靶点的分子对接 3D 及 2D 结构可视化 (结合能 < -8.5 kcal·mol⁻¹)Fig. 7 3D and 2D structure visualization of molecular docking between compounds and target genes (binding energy < -8.5 kcal·mol⁻¹)

3 讨论

3.1 肠道菌群与妇科癌症发生发展存在遗传因果效应

肠道菌群的研究从现代生物学微观分子层面揭示了肠与胞宫的联系,为“肠-胞宫轴”提供了理

论支撑。本研究首次基于东亚人群的肠道菌群和妇科癌症的 GWAS 汇总数据开展 MR 分析,发现 16 个与卵巢癌发生具有显著遗传因果效应的肠道菌群、16 个与宫颈癌发生具有显著遗传因果效应的肠道菌群、9 个与子宫内膜癌发生具有显著遗传因果

效应的肠道菌群。通过横向和纵向比较发现：①韦荣球菌 *Veillonella parvula* 与卵巢癌和子宫内膜癌发生高风险密切相关，可能是通过“肠-胞宫轴”介导妇科癌症发生发展的关键肠道菌群；②孪生球菌属与卵巢癌 (*Gemella sanguinis*) 和子宫颈癌 (*Gemella haemolysans*) 发生低风险密切相关，可能是通过“肠-胞宫轴”防治妇科癌症发生发展的关键肠道菌群；③链球菌属/普雷沃氏菌属/瘤胃球菌属下不同种水平的肠道菌群部分与妇科癌症发生高风险相关，部分与妇科癌症发生低风险相关，如伪肺炎链球菌 *Streptococcus pseudopneumoniae* 与卵巢癌发生风险升高相关，戈登链球菌 *Streptococcus gordonii* 与卵巢癌发生风险降低相关，这提示肠道菌群的组成和多样性可能对妇科癌症的发生发展具有重要意义。韦荣球菌是一种在人类肺部、阴道、口腔和胃肠道中发现的生物膜形成菌，某些环境条件下其可能发展成为一种机会致病菌^[29]。虽然目前韦荣球菌在妇科癌症中的研究尚少，但近年来人们发现韦荣球菌对人类微生物组，炎症、感染和免疫发育的重要影响。研究发现 *Veillonella parvula* 可有效诱导细胞因子和 Toll 样受体 2/6 (Toll-like receptor 2/6, TLR2/6) 信号转导，链球菌与韦永氏菌的组合似乎可以抵消白细胞介素-12p70 (interleukin-12p70, IL-12p70) 的产生，同时增强 IL-8、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的炎症反应^[30]。在促炎饮食组和克罗恩病中，韦荣球菌丰度增加，可能介导炎症免疫反应参与克罗恩病的病理过程^[31]。另外，在溃疡性结肠炎炎症活动期间，韦荣球菌的高丰度会削弱硫嘌呤类药物的治疗效果^[32]。在癌症相关研究中，肺癌患者下呼吸道微生物群失衡和气道转录组中 IL-17、PI3K、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 途径上调与 *Veillonella parvula* 密切相关；在肺癌模型中，*Veillonella parvula* 引起的下呼吸道菌群失调导致存活率降低、肿瘤负担增加、IL-17 炎症表型增加以及检查点抑制标志物的激活^[33]。*Gemella* 是一种革兰染色阳性或可变的兼性厌氧菌，常见于人类口腔、肠道和呼吸道中。有研究发现，*Gemella* 在身体质量指数超过 24 kg/m² 的乳腺癌患者粪便中明显减少^[34]。在结直肠癌中，从肿瘤、癌旁、正常黏膜到粪便，*Gemella* 的相对丰度逐渐下降^[35]，这提示 *Gemella* 丰度变化可

能与癌症的发生发展密切相关。尽管在现有文献中未能找到直接探讨伪肺炎链球菌、戈登链球菌等与妇科癌症之间关系的研究，但已有的研究表明，肠道菌群的组成与多样性可能在癌症的发生和发展中扮演重要角色。越来越多的证据表明，肠道微生物群通过调节宿主的免疫反应、代谢途径以及内分泌功能，可能影响肿瘤的发生风险^[16]。具体而言，某些微生物可能通过产生短链脂肪酸等代谢产物，促进抗炎反应，从而降低肿瘤发生的风险^[36]。相反，某些致病性菌株可能促进炎症反应，导致癌症风险增加。此外，肠道微生物的失调也可能通过影响雌激素代谢等途径，进一步影响妇科癌症的发生^[8]。因此，深入研究肠道菌群与妇科癌症之间的相互关系，不仅有助于理解癌症的发病机制，也可能为早期筛查和个体化治疗提供新的策略。未来的研究应着重关注微生物群的动态变化及其对宿主健康的影响，以确定其在癌症预防和治疗中的潜在应用。

3.2 肠道菌群介导妇科癌症发生发展的可能生物学机制

肠道菌群及其代谢物可能通过多种途径介导妇科癌症发生发展。本研究对高风险菌群相关工具变量的邻近关联基因进行功能富集分析，发现这些基因主要富集在 Rap1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Ras 信号通路、HIF-1 信号通路、三酰甘油稳态、RNA 代谢及结合调节、抗原加工及呈递、表皮发育等。尽管目前尚未找到直接证据证明肠道菌群对上述信号通路及其生物学过程具有直接调节作用，但大量研究已表明肠道菌群的丰度与这些信号通路的激活状态之间存在密切关联^[37-39]，与此同时，这些信号通路的异常在妇科癌症的发生与发展中也发挥着重要的作用。Rap1 属于 Ras 超家族，在细胞内扮演着重要的信号转导角色。Rap1 在卵巢癌组织中高表达，Rap1 信号通路的异常激活与肿瘤的侵袭和转移密切相关^[40]。磷脂酰肌醇-3 激酶催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA) 基因突变在妇科癌症患者中普遍存在，导致该信号通路的持续激活，从而促进肿瘤的发展^[41]。阿培利司 (Alpelisib, PI3K 选择性抑制剂) 对携带 PIK3CA 突变的复发性妇科癌症患者具有显著治疗效果^[41]。Ras 蛋白是鸟嘌呤三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 酶家族中的一员，在妇科癌症中 Ras 突变是一种相对普遍的、临床上独特的变异，对生存有潜在影响^[42]。抑制 Ras

蛋白或其下游信号通路的药物研发是抗癌治疗的重要方向。HIF-1 α 的高表达与妇科癌症患者的不良预后相关,其可通过调节血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等促进肿瘤的发展^[43]。脂肪的累积(主要是三酰甘油)与多种癌症的发生率与死亡率有关,单酰甘油脂解酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)在卵巢癌、乳腺癌等的恶性肿瘤细胞中表达一致上调,外源过表达 MAGL 可促进肿瘤的浸润,抑制其表达又可抑制肿瘤的生长与转移^[44]。由此推测,*Streptococcus pseudopneumoniae*、*Citrobacter koseri*、*Veillonella parvula*、*Alistipes shahii* 等肠道菌群介导妇科癌症发生发展可能与 Rap1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Ras 信号通路、HIF-1 信号通路、三酰甘油代谢稳态等密切相关。

3.3 温补脾肾类方和疏肝行气类方可能是通过调节肠道菌群来防治妇科癌症的重要中药方剂

基于逆向网络药理学的方法思路^[45],本研究通过 SoFDA 平台进行中药方剂富集分析发现肠道菌群介导妇科癌症发生发展相关基因显著富集在健神片、腰肾膏、参茸鞭丸、厚朴温中汤等温补脾肾类方以及六郁丸、沉香曲、天台乌药散、开郁舒肝丸等疏肝行气类方。由此推测,温补脾肾类方和疏肝行气类方可能是通过调节肠道菌群来防治妇科癌症的重要中药方剂。中医认为卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等妇科癌症属“癥瘕”“积聚”等范畴。《难经》中云:“积者五脏所生,聚者六腑之成也”,明确指出“癥瘕”“积聚”是脏腑功能失调所致。妇科癌症的发生发展是一个多病因、多病机的过程,或因饮食不节,脾胃损伤,食饮难消,结聚于内,脾虚生痰,痰凝湿聚;或因肾阳虚衰,阴寒内盛,胞宫虚寒,寒凝血滞,聚成癥瘕,或因情志失调,肝气郁结,气滞血瘀,经络受阻,日久渐成癥瘕^[46]。可见脾阳虚弱、痰凝湿聚、肾阳虚衰、血瘀于胞,肝气郁结、气滞血瘀等是妇科癌症的关键病机。温补脾肾和疏肝行气是治疗妇科癌症的重要治则治法,并且其在临床应用中也得到了广泛实践^[47-49]。另外,现代医学研究提示此类方剂很可能通过调节肠道菌群对癌症产生一定的防治作用,包括改善肠道微生态环境、调节免疫功能、改善炎症微环境、影响雌激素水平以及改善肠道菌群代谢产物等^[50-51]。研究显示,二神丸可显著提高脾肾阳虚泄泻大鼠模型肠道菌群中长双歧杆菌和乳酸杆菌丰度,同时降低大肠埃希菌和粪肠球菌丰度,表明其有助于调控菌群

失调^[52]。脾虚泄泻小鼠模型中肠球菌显著增加,二术止泻汤干预后肠球菌丰度显著降低^[53]。健脾补肾方干预可改善癌症患者的肠道菌群结构,其中就包括逆转肠球菌属^[54]。研究表明具有疏肝理气、抗抑郁作用的小柴胡汤可逆转拟杆菌门丰度的降低以及厚壁菌门丰度的增加;而且在属水平上,模型组中瘤胃球菌属丰度增加,小柴胡汤干预后得到了有效改善^[55]。这表明温补脾肾类方和疏肝行气类方可能通过改善肠道微生态环境来发挥作用,对妇科癌症患者可能具有类似的调节作用。然而,目前国内外对此类中药方剂通过影响肠道菌群进而改善妇科癌症发生发展的相关研究较少,未来有待进一步的发掘。

3.4 基于 SNPs 邻近高风险基因筛选的单体化合物及中药是防治妇科癌症发生发展的潜在关键药物

综合现代医学中的化学疗法、靶向治疗等抗肿瘤手段,本研究从“肠道菌群-SNP-基因-单体化合物-中药”路径进一步探索了妇科癌症的中医药解决方案。中医药在预防妇科癌症的发生与复发、减轻相关不良反应、应对耐药性等方面表现出显著的优势,同时有助于提高疾病的控制率、客观缓解率以及生存率。众多天然化合物及中药材在治疗妇科癌症中显示出显著疗效。

为进一步挖掘靶向高风险基因的单体化合物,通过 CTD 数据库及相关参考文献筛选得到 15 个单体化合物靶向 9 个高风险基因的调控作用关系,包括槲皮素、齐墩果酸、山柰酚等。槲皮素是一种多羟基黄酮类化合物,具有多种生物学活性,其药理学作用广泛,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等作用。槲皮素可通过抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路来抑制卵巢癌细胞的增殖和诱导凋亡^[56]。在顺铂耐药卵巢癌细胞中,槲皮素预处理可以增强顺铂的细胞毒性,通过抑制抗氧化酶和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2)的过表达,以及通过促氧化作用诱导活性氧产生,进而激活线粒体凋亡通路^[57]。齐墩果酸是一种具有显著抗肿瘤药理作用的天然五环三萜酸类化合物,其可通过与特异性分子靶点相互作用,在诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移,抑制肿瘤血管生成等多方面发挥抗肿瘤作用,其抗肿瘤机制多元化、涉及相关通路因子繁多,具有抗瘤谱

广、不良反应小且来源丰富的独特优势^[58]。此外，齐墩果酸的衍生物已被证明对某些肿瘤细胞具有细胞毒性，如齐墩果酸 3-乙酸已被证实可通过参与活性氧非依赖性线粒体途径诱导卵巢癌和子宫内膜癌细胞的凋亡和死亡^[59]。山柰酚是一种主要存在于蔬菜和水果中的天然多酚。除了诱导癌细胞凋亡和细胞周期停滞外，山柰酚的抗癌潜力还通过调节细胞信号通路得到证实。山柰酚可通过抑制血管生成、PI3K/Akt 通路、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等，从而发挥抗癌作用^[60]。

为进一步挖掘靶向高风险基因的中药，通过 COREMINE 数据库得到潜在靶向 12 个肠道菌群介导妇科癌症发生发展高风险基因的 57 味中药，包括鹿茸、山茱萸、淫羊藿等温补脾肾类药物。研究显示，鹿茸及其衍生品在抑制肿瘤方面效果良好且无明显不良反应^[61]。同时，鹿茸蛋白能调节肠道微生物平衡，提升有益菌丰度。在肾虚模型中，肠道微生物厚壁菌门和放线菌门的丰度显著增加，而拟杆菌门的丰度则降低，鹿茸蛋白干预后脱铁杆菌门、酸杆菌纲和梭菌属的丰度上调，而变形菌门的丰度下调^[62]。此外，鹿茸提取物能够调节去卵巢小鼠肠道微生物群的种类、数量和多样性。卵巢切除后小鼠中厚壁菌门与拟杆菌门的比例增加，导致肠道微生物群失调，但在接受鹿茸提取物干预后，该比例有所下降^[63]。山茱萸中已分离得到多种活性成分，包括三萜类成分和黄酮类化合物，这些成分具有抑制炎症、抗氧化、抗病毒、免疫调节以及抗癌等多种作用^[64]。山茱萸提取物可以增强肠道保护，增加肠道中有益菌的数量，从而改善肠道屏障功能^[65]。肠道菌群的平衡和肠道屏障的保护功能对于维持肠道健康和预防癌症至关重要。研究发现，山茱萸提取物对 4 种代表性人肠道细菌的调控实验表明，山茱萸提取物能够促进有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌的生长，而对有害菌肠杆菌和肠球菌的生长具有抑制作用^[66]。这种对肠道菌群的调控作用可能有助于改善妇科癌症患者的整体健康状况，尤其是在接受化疗或放疗时，维持肠道菌群的平衡对于减少药物不良反应和提高治疗效果至关重要。淫羊藿提取物中的淫羊藿苷、淫羊藿素和淫羊藿次苷 I 等化合物在多种癌症中的抗癌活性进行了大量研究，包括乳腺癌、卵巢癌、肝癌等^[67]。淫羊藿次苷 I 干预可显著增加荷瘤小鼠的盲肠内双歧杆菌和乳

杆菌的丰度，这 2 种共生菌由于调节免疫系统而被认为对人类健康有益，淫羊藿次苷 I 干预后，肠道通透性、肠道屏障完整性、脂多糖和肿瘤生长诱导的炎症也得到显著改善^[68]。中药成分可以通过改变肠道菌群组成、影响肠道菌群代谢以及肠道屏障功能 3 种途径来调节吸收转运。温补脾肾类药物及其提取物可能通过影响肠道菌群，进而改善肠道环境，影响肠道吸收转运，从而发挥抗癌作用，未来需要更多肠道菌群种水平方面的深入研究来挖掘其潜在生物学机制。

4 结论

本研究首次基于东亚人群肠道菌群与妇科癌症的 GWAS 数据，通过 MR 方法研究了东亚人群肠道菌群与妇科癌症之间的遗传因果效应，其中部分高风险肠道菌群可能基于“肠-胞宫轴”通过 Rap1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Ras 信号通路、HIF-1 信号通路、三酰甘油代谢稳态等介导妇科癌症发生发展，同时筛选得到对肠道菌群介导妇科癌症发生发展具有潜在调控作用的单体化合物、中药及方剂，丰富了“肠-胞宫轴”理论的生物学内涵，并为从肠道菌群的视角探讨妇科癌症的中医药防治策略提供了重要的参考依据。根据现有国内外研究的发展，肠道微生物群与妇科癌症发生机制的关系不仅涉及基因或蛋白质的表达，还与机体的多种代谢途径密切相关。后续研究应考虑将代谢物等作为中介变量，以进一步完善研究的深度与广度，而且未来仍需通过更深入的实验来探讨和验证肠道特定微生物在妇科癌症发生中的生物学机制，以及天然药物在这一过程中所发挥的调控作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun P, Yu C, Yin L M, *et al.* Global, regional, and national burden of female cancers in women of child-bearing age, 1990-2021: Analysis of data from the global burden of disease study 2021 [J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 74: 102713.
- [2] 冯征, 郭勤浩, 朱俊, 等. 2023 年度妇科恶性肿瘤治疗进展及展望 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(4): 340-360.
- [3] 肖祥, 吴宣谕, 韩洁榕, 等. “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 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- [4] Dang A T, Marsland B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 843-850.
- [5] Sepich-Poore G D, Zitvogel L, Straussman R, *et al.* The

- microbiome and human cancer [J]. *Science*, 2021, 371(6536): eabc4552.
- [6] 张莹轩, 黎铠玮, 曾丽华, 等. “肠-胞宫轴”的中医理论内涵与临床意义 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(3): 1163-1166.
- [7] 蒯冰洁. 基于肠道菌群探讨补肾化痰方治疗痰湿型多囊卵巢综合征的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [8] Han M Z, Wang N, Han W J, *et al.* Gut microbes in gynecologic cancers: Causes or biomarkers and therapeutic potential [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 902695.
- [9] Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: A potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2653.
- [10] Iles M M. Genome-wide association studies [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 713: 89-103.
- [11] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [12] 谢朝荣, 陶庆锋, 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] Bowden J, Holmes M V. Meta-analysis and mendelian randomization: A review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [14] Liu X M, Tong X, Zou Y Q, *et al.* Mendelian randomization analyses support causal relationships between blood metabolites and the gut microbiome [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(1): 52-61.
- [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] Lynch S V, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [17] Li Z M, Xia Q H, Feng J N, *et al.* The causal role of gut microbiota in susceptibility of Long COVID: A Mendelian randomization study [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1404673.
- [18] Myers T A, Chanock S J, Machiela M J. LDlinkR: An R package for rapidly calculating linkage disequilibrium statistics in diverse populations [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 157.
- [19] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081.
- [20] Chen Z, Chen Z Y, Jin X L. Mendelian randomization supports causality between overweight status and accelerated aging [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(8): e13899.
- [21] Burgess S, Thompson S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [22] Cohen J F, Chalumeau M, Cohen R, *et al.* Cochran's Q test was useful to assess heterogeneity in likelihood ratios in studies of diagnostic accuracy [J]. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(3): 299-306.
- [23] Ong J S, MacGregor S. Implementing MR-PRESSO and GCTA-GSMR for pleiotropy assessment in Mendelian randomization studies from a practitioner's perspective [J]. *Genet Epidemiol*, 2019, 43(6): 609-616.
- [24] Zhang Y Q, Wang N, Du X, *et al.* SoFDA: An integrated web platform from syndrome ontology to network-based evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine [J]. *Sci Bull*, 2022, 67(11): 1097-1101.
- [25] 黎祖鸣, 封杰妮, 陈雪如, 等. 多组学分析揭示溃疡性结肠炎缓解期脾虚湿困证与活动期湿热阻滞证间的潜在分子机制及靶向中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3041-3056.
- [26] 黎祖鸣, 封杰妮, 符珊珊, 等. 外周血单核细胞预测老年重症流感风险模型的建立及靶向中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3420-3432.
- [27] 符珊珊, 封杰妮, 黎祖鸣, 等. 基于生物信息学探讨胃癌相关基底膜基因及中药预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 4948-4957.
- [28] Chen Y X, Xie Y F, Ci H, *et al.* Plasma metabolites and risk of seven cancers: A two-sample Mendelian randomization study among European descendants [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 90.
- [29] Poppleton D I, Duchateau M, Hourdel V, *et al.* Outer membrane proteome of *Veillonella parvula*: A diderm firmicute of the human microbiome [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1215.
- [30] van den Bogert B, Meijerink M, Zoetendal E G, *et al.* Immunomodulatory properties of *Streptococcus* and *Veillonella* isolates from the human small intestine microbiota [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114277.
- [31] Tian Z Y, Zhuang X J, Zhuo S Y, *et al.* Dietary inflammatory potential mediated gut microbiota and metabolite alterations in Crohn's disease: A fire-new perspective [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1260-1271.
- [32] Schirmer M, Stražar M, Avila-Pacheco J, *et al.* Linking microbial genes to plasma and stool metabolites uncovers host-microbial interactions underlying ulcerative colitis disease course [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2): 209-226.e7.

- [33] Tsay J J, Wu B G, Sulaiman I, *et al.* Lower airway dysbiosis affects lung cancer progression [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2): 293-307.
- [34] Chen J W, Liu X Y, Zou Y, *et al.* A high-fat diet promotes cancer progression by inducing gut microbiota-mediated leucine production and PMN-MDSC differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(20): e2306776121.
- [35] Li Y M, Cao H, Fei B J, *et al.* Gut microbiota signatures in tumor, Para-cancerous, normal mucosa, and feces in colorectal cancer patients [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 916961.
- [36] Gheorghe A S, Negru Ș M, Preda M, *et al.* Biochemical and metabolic pathways associated with microbiota-derived butyrate in colorectal cancer and omega-3 fatty acids implications: A narrative review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1152.
- [37] 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.
- [38] Li X P, Wang M Z, Liu C, *et al.* Qingfei Yin decoction inhibits H1N1 virus infection via modulation of gut microbiota and inflammatory pathways in a murine model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874068.
- [39] 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.
- [40] Lin K T, Yeh Y M, Chuang C M, *et al.* Glucocorticoids mediate induction of microRNA-708 to suppress ovarian cancer metastasis through targeting Rap1B [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5917.
- [41] Passarelli A, Carbone V, Pignata S, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated advanced gynecological cancers: First clues of clinical activity [J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 183: 61-67.
- [42] Son J, Zhang Y G, Lin H, *et al.* Clinical and genomic landscape of RAS mutations in gynecologic cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14): 2986-2995.
- [43] Lv Q Y, Su T, Liu W, *et al.* Low serum apolipoprotein A1 levels impair antitumor immunity of CD8⁺ T cells via the HIF-1 α -glycolysis pathway [J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(8): 1058-1073.
- [44] 萨日娜, 武会娟. 脂代谢通路及脂代谢异常在癌症中的研究现状 [J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(10): 907-912.
- [45] 邹吉宇, 高天奇, 李德众, 等. 基于逆向网络药理学及分子对接探讨新型冠状病毒感染后肺纤维化发病机制及中药组方预测 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 14-17.
- [46] 付译漫, 李凯, 韩凤娟, 等. 基于“肾阳虚衰, 血瘀于胞”探讨卵巢癌发病机制 [J]. *中医药学报*, 2014, 42(1): 4-6.
- [47] 寿辉, 宣志红. 益气健脾补肾方在中晚期恶性肿瘤化疗中的疗效观察 [J]. *中国药房*, 2013, 24(11): 1035-1036.
- [48] 张宇静, 邓海燕, 梁超. 妇科肿瘤焦虑抑郁现状调研及疏肝解郁法对其干预效果评估 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(1): 63-66.
- [49] 王博. 健脾补肾通络方防治晚期卵巢癌贝伐珠单抗加 TC 方案不良反应的临床研究 [D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2024.
- [50] Wei X J, Wang F, Tan P, *et al.* The interactions between traditional Chinese medicine and gut microbiota in cancers: Current status and future perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107148.
- [51] 陈雅琳, 陈捷, 章斌斌. 基于肠道菌群探讨中药治疗卵巢癌的研究进展 [J]. *妇儿健康导刊*, 2024(8): 17-20.
- [52] 陈志敏, 潘新, 张美, 等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和 UCP2 基因表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(14): 6-9.
- [53] 张卫平, 冯晟楠. 二术止泻汤对脾虚泄泻小鼠肠道菌群数量的影响 [J]. *中医学报*, 2015, 30(11): 1639-1641.
- [54] 谭雅彬, 朱名扬, 王一同, 等. 健脾补肾方对大肠癌术后患者肠道菌群的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(6): 22-30.
- [55] Shao S Y, Jia R, Zhao L, *et al.* Xiao-Chai-Hu-Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms via modulating gut microbiota-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [56] Teekaraman D, Elayapillai S P, Viswanathan M P, *et al.* Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 300: 91-100.
- [57] Hasan A A, Kalinina E, Nuzhina J, *et al.* Potentiation of cisplatin cytotoxicity in resistant ovarian cancer SKOV3/cisplatin cells by quercetin pre-treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10960.
- [58] Žibera L, Šamec D, Mocan A, *et al.* Oleanolic acid alters multiple cell signaling pathways: Implication in cancer prevention and therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 643.
- [59] Jo H, Oh J H, Park D W, *et al.* Oleanolic acid 3-acetate, a

- minor element of ginsenosides, induces apoptotic cell death in ovarian carcinoma and endometrial carcinoma cells *via* the involvement of a reactive oxygen species-independent mitochondrial pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(1): 96-104.
- [60] Almatroudi A, Allemailem K S, Alwanian W M, *et al.* Effects and mechanisms of kaempferol in the management of cancers through modulation of inflammation and signal transduction pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8630.
- [61] 盈金池, 王文英, 赵全民, 等. 鹿茸在抗肿瘤领域的研究进展及应用前景 [J]. *中药材*, 2024, 47(2): 526-530.
- [62] 杨扬. 梅花鹿茸蛋白对肾阳虚小鼠肠道菌群的影响和免疫调节作用机制研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2022.
- [63] Pan W, Du J, An L P, *et al.* Sika Deer velvet antler protein extract modulates bone metabolism and the structure of gut microbiota in ovariectomized mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(6): 3309-3319.
- [64] 赵彦博, 李天浩, 马常阳, 等. 药食同源植物山茱萸活性成分提取、健康功效与应用研究进展 [J]. *食品科学*, 2024, 45(20): 2012-2023.
- [65] Ju C G, Zhu L, Wang W, *et al.* *Cornus officinalis* prior and post-processing: Regulatory effects on intestinal flora of diabetic nephropathy rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039711.
- [66] 赵敏. 山茱萸—熟地黄药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [67] 王涵玉, 张宇航, 李焕香. 淫羊藿的生物活性及现代临床应用研究进展 [J]. *河南中医*, 2024, 44(11): 1765-1771.
- [68] Chen G, Cao Z, Shi Z J, *et al.* Microbiome analysis combined with targeted metabolomics reveal immunological anti-tumor activity of icariside I in a melanoma mouse model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111542.

[责任编辑 潘明佳]