

王晨曦,王秀宏. 膳食乳化剂对结直肠癌影响的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 111-116.
Wang CX, Wang XH. Research progress on the effect of dietary emulsifiers on colorectal cancer [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 111-116.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.017

膳食乳化剂对结直肠癌影响的研究进展

王晨曦,王秀宏*

(哈尔滨医科大学,哈尔滨 150081)

【摘要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的诊断癌症之一,已成为癌症相关死亡的主要原因。最近的研究显示,广泛使用的食品添加剂——膳食乳化剂羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose, CMC)和聚山梨酯 80(polysorbate 80, P80)能影响肠道菌群,改变肠道菌群代谢产物及促进结肠炎症。而且目前对 CRC 的研究显示, CRC 的发生发展与肠道菌群、肠道菌群代谢产物、炎症等密切相关。故本综述将主要围绕这些影响因素去探讨膳食乳化剂 CMC 和 P80 促进 CRC 发生发展的可能性,为研究 CMC 和 P80 对 CRC 发生发展的影响提供参考。

【关键词】 羧甲基纤维素钠;聚山梨酯 80;肠道菌群;炎症;结直肠癌

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0111-06

Research progress on the effect of dietary emulsifiers on colorectal cancer

WANG Chenxi, WANG Xiuhong*
(Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the most commonly diagnosed cancers in the world, and it has become the leading cause of cancer-related deaths. Recent studies have shown that the dietary emulsifiers carboxymethylcellulose (CMC) and polysorbate 80 (P80), which are widely used food additives, can affect the gut microbiota, change the metabolites of intestinal flora, and promote colon inflammation. The current research on CRC indicates that the occurrence and development of CRC are closely related to gut microbiota, intestinal flora metabolites, and inflammation. Therefore, this review focuses on these influencing factors to explore the possibility of whether dietary emulsifiers CMC and P80 promote the occurrence and development of CRC, and it provide references for studying the influences of CMC and P80 on the occurrence and development of CRC.

【Keywords】 carboxymethylcellulose; polysorbate 80; gut microbiota; inflammation; colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球是位于第三位最常见的恶性肿瘤和第二位致死性癌症,但发病率的原因尚不完全明确^[1]。在影响 CRC 的危险因素中,饮食是一个可改变的危险因素^[2]。随着加工食品的出现,人们接触到越来越多的食品添加剂,虽然可以通过选择食物来限制某些食品添加剂的食用,但完全避免摄入食品添加剂可能做不到^[3]。最近有研究表明,食品添加剂中的膳食乳化剂羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose, CMC)和聚山梨酯 80(polysorbate 80, P80)可能促进 CRC 的发生发展^[4-5]。在一项动物实验中,CMC 和 P80 被报道能影响小鼠肠道菌群,改变肠道菌群代谢产物,促进结肠炎症^[6]。同时,越来越多的证据表明,肠道菌群与 CRC 的发生发展密切相关^[7]。而且持

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81703232)。
【作者简介】 王晨曦(1994—),女,硕士研究生,研究方向:肠道菌群与结直肠癌。E-mail:18471359829@163.com
【通信作者】 王秀宏(1970—),女,教授,研究方向:肠道微生态紊乱与疾病的相关机制研究。E-mail:wangxiuhon@hrbmu.edu.cn

续的慢性炎症^[8]和一些肠道菌群代谢产物的改变^[9-10]是 CRC 发生发展的重要危险因素。故本综述根据现有的研究,将从这些方面去探讨 CMC 和 P80 可能对 CRC 发生发展的影响。

1 肠道菌群失调与 CRC 发生发展的相关性

肠道菌群失调与人类多种疾病有关,比如炎症肠病、癌症等。CRC 患者的粪便经灌胃给予无菌小鼠、*Apc*^{min/+}小鼠和偶氮甲烷诱导的小鼠,发现 CRC 患者的肠道菌群能促进肿瘤的发生^[11-12],这表明与 CRC 有关的肠道菌群在其中发挥了作用。在过去的十几年里,几种细菌因其与 CRC 发生的关系和潜在作用而受到关注,如大肠杆菌、产毒素的脆弱拟杆菌、具核梭杆菌等^[13]。此外,在一项涉及中国和丹麦 CRC 患者的宏基因组关联研究中,发现了两个与 CRC 相关的新物种,即 *Parvimonas micra* 和 *Solobacterium moorei*^[14],而且 *Parvimonas micra* 检测 CRC 的特异性达到了 87.3%^[15], *Solobacterium moorei* 从致癌的早期到晚期阶段的丰度显示出逐渐增加^[7]。而且对 526 份粪便宏基因组分析确定了 7 种 CRC 的富集细菌,这些富集的细菌与 CRC 中减少的有益细菌呈负相关关系^[16]。

有研究显示,食品中的 P80 会影响肠道菌群组成^[17]。而且利用人体肠道菌群生态系统的粘膜模拟器(M-SHIME)模型显示,P80 和 CMC 都直接改变了肠道菌群组成^[18]。在吡嗪美辛诱导的小鼠模型中,P80 的添加会导致小鼠小肠菌群组成发生变化,其中产生硫化物的肠杆菌增加以及奇异变形杆菌的“变群”行为增强^[19],而结肠肿瘤的形成与奇异变形杆菌的存在相关^[20]。在野生型小鼠中,P80 会导致空肠弯曲菌、梭菌属等增加^[21]。最近的研究发现,空肠弯曲菌能通过基因毒素 CDT 的作用促进 CRC 的发生^[22],而且粪便中的共生梭菌可能作为一种用于 CRC 早期检测的生物标志物^[23]。此外,用 CMC 和 P80 喂养野生型小鼠、*IL-10*^{-/-}小鼠及 *TLR5*^{-/-}小鼠 12 周,发现 CMC 和 P80 都极大地改变了这 3 种模型中小鼠粪便和粘膜粘附的菌群组成。而在 *IL-10*^{-/-}小鼠中,CMC 和 P80 均引起 α -多样性降低和稳定性降低,疣微菌门中的 *Akkermansia muciniphila* 和与粘膜相关的具有促炎性的变形菌门增加^[6]。值得注意的是,用 CMC 和 P80 喂养野生型小鼠 9 周后,就导致了肠道菌群多样性显著降低,拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门发生显著变

化^[5]。而拟杆菌门与肿瘤易感性和促进作用密切相关^[24]。此外,有研究显示,厚壁菌门中的厌氧消化链球菌能增加活性氧的水平^[25]、影响肿瘤微环境及激活 PI3K-Akt-NF- κ B 信号通路^[26],从而促进细胞增殖。厚壁菌门中的解链食子酸链球菌通过激活 Wnt/ β -catenin 信号进而促进细胞增殖^[27-28],而且还通过招募肿瘤浸润免疫细胞,形成免疫抑制微环境,有利于 CRC 的肿瘤生长^[29]。

虽然有些与 CRC 有关的肠道菌群改变与 CRC 的发生发展机制尚不明确,但现有的研究提示我们肠道菌群的变化与 CRC 密切相关,一些特殊肠菌的富集和肠道益生菌的减少可能会促进 CRC 的发生发展。因此,随着研究的进展,在 CRC 中富集的特殊肠菌阐明,它们可能成为该病早期诊断的重要标志。

2 肠道菌群代谢产物对 CRC 发生发展的影响

肠道菌群参与代谢过程,其种类和比例决定了宿主的能量平衡。维持肠道平衡是维持宿主正常健康,预防多种疾病的必要条件^[30]。当肠道菌群失调时,其产生代谢产物的水平也会发生相应变化,对机体产生影响。在野生型小鼠中,CMC 和 P80 显著降低了短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)中丁酸盐的产生量及改变了胆汁酸的水平,但在无菌小鼠中未发生变化^[6],表明肠道菌群参与其中。而且用 P80 喂养的小鼠,其粪便中的乙酸盐、丙酸盐等水平也降低^[21]。这些结果表明,膳食乳化剂 CMC 和 P80 影响了肠道菌群代谢产物的水平。

2.1 SCFAs 对 CRC 发生发展的影响

食物消化吸收后产生的食物残渣经结肠时,它们被肠道菌群分解,产生 SCFAs,其中丁酸盐是肠道菌群和肠上皮细胞的主要能量来源,其可以发挥抗肿瘤特性,对结肠的健康发挥重要作用^[31]。但在 CRC 患者血浆中 SCFAs 含量明显降低,说明降低 SCFAs 可能促进 CRC 的进展^[32],而且在 CRC 患者中已观察到产生丁酸盐的细菌显著减少。对于产丁酸的丁酸梭菌,其能抑制肠道肿瘤的发生^[33]。在免疫方面,SCFAs 诱导 CD4⁺ T 细胞和先天性淋巴样细胞产生 IL-22,从而保护肠道免受炎症的影响以维持肠道稳态^[34]。SCFAs 可通过抑制 IL-6、TNF- α 和 IL-17 等细胞因子的表达,改善结肠炎症,显著降低了肿瘤的发生率和大小,对 CRC 具有保护作用^[35]。

总的来说, SCFAs 发挥着有益的作用, 但当 SCFAs 含量减少时, 对结肠的保护作用减弱, 可能会增加 CRC 的风险。

2.2 胆汁酸对 CRC 发生发展的影响

最近有研究表明, 肠道菌群失调可能改变胆汁酸的代谢, 促进结肠炎相关的结直肠癌 (colitis-associated colorectal cancer, CAC) 的发生^[36]。在 *Apc*^{min/+} 小鼠模型中, 脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA) 破坏了肠道屏障, 诱导肠道低度炎症, 促进 M2 型巨噬细胞的极化, 从而促进肠道肿瘤的发生^[37-38]。而且将 DCA 处理的小鼠粪便转移到 *Apc*^{min/+} 小鼠中, 同样出现了上述情况, 还激活了肿瘤相关的 Wnt/ β -catenin 信号通路^[38], 说明 DCA 诱导肠道菌群的改变促进了肠道癌变。在 CAC 小鼠模型中, 胆酸促进肿瘤的发生^[39]。而在 *Apc*^{min/+} 小鼠模型中, 当使用抗生素耗尽肠道菌群时, 会减弱胆酸导致的肠道致癌作用^[40], 表明肠道菌群在该过程中起主导作用。从机制上, 胆汁酸在相关核受体的作用下, 与肠道菌群相互作用, 可能通过扰乱细胞增殖/凋亡信号、促进炎症、导致 DNA 损伤等促进 CRC 的发生发展^[9]。以上研究说明, 胆汁酸可能促进肠道肿瘤的发生发展, 这其中会与肠道菌群相互作用。而由 CMC 和 P80 引起胆汁酸水平的变化, 可能会增加 CRC 的风险。

3 CMC 和 P80 促进炎症发生进而促进 CRC 的发生

3.1 CMC 和 P80 破坏肠道屏障从而增加细菌侵袭

肠道菌群和人体肠道被一道物理屏障隔开。物理屏障是由一层肠上皮细胞和一层黏液层构成, 肠上皮细胞通过紧密连接、粘连连接和桥粒紧密排列在单层中^[41]。肠腔外面有一层由杯状细胞分泌的黏液所包裹, 分为内外两层。外层黏液层可以建立起排除病原体的生物膜, 内层黏液层含有一些细胞所分泌的抗菌物质, 抵制病原菌^[42]。黏液层是抵御微生物的第一道防线, 保护人类肠道免受微生物和炎症的侵袭^[43-44]。用 CMC 和 P80 处理野生型小鼠和 *IL-10*^{-/-} 小鼠, 黏液层厚度降低到一定程度, 以至于某些细菌入侵肠上皮, 而细菌和肠上皮细胞之间的距离比正常饮水组缩短了 50% 以上, 但在无菌小鼠中, CMC 和 P80 引起的黏液变薄并没有发生^[6]。这表明 CMC 和 P80 对黏液厚度的影响是由肠道菌群所驱动的。最新的动物实验研究表明, 母

体摄入 P80 后, 黏液蛋白 2 的表达水平下降, 紧密连接蛋白中的闭合蛋白 3 和闭合小环蛋白 1 表达下降^[45], 这表明母体摄入 P80 后, 破坏了子代小鼠肠道屏障。

使用多粒子跟踪技术对黏液中的荧光纳米颗粒和大肠杆菌进行跟踪, 结果显示, 当用 CMC 处理时, 黏液孔径减小, 导致大肠杆菌和颗粒通过黏液的扩散速度显著减慢。而接触 P80 时, 最低限度地影响了黏液的微观结构和颗粒扩散, 但增加了黏液中大肠杆菌的运动速度^[46]。此外, 相对于正常饮水组, 浓度为 0.1% 的 P80 导致大肠杆菌跨 M 细胞的转运能力提高了 59 倍, 而 P80 的浓度与大肠杆菌跨 M 细胞的转运能力之间存在着剂量依赖性关系^[47]。值得注意的是, CMC 也会作为一种纤维加入到商业食品中, 经常食用膳食纤维有助于防止肠道菌群对肠道黏液屏障的侵蚀, 减少病原体感染, 降低结肠炎的发病率^[48]。但克罗恩病患者会增加 CMC 的摄入量而限制其他膳食纤维的摄入量, 这可能会加剧现有的肠道生态失调, 使其向更多黏液蛋白降解的方向发展, 从而提高对黏液相关病原体的敏感性^[49]。

最近的研究显示, CMC 和 P80 可提高粘附性侵袭性大肠杆菌 (AIEC) 的活性以及粘附肠上皮细胞的能力^[4]。而且野生型小鼠和 *IL-10*^{-/-} 小鼠在摄入 CMC 或 P80 后, 血清中鞭毛蛋白和脂多糖的表达量增加, 这表明肠道通透性增加以及有相关的微生物易位^[5-6, 21]。值得注意的是, 在 CRC 人群中, 脂多糖的循环水平显著升高^[50]。在人体内, 血清抗鞭毛蛋白和抗脂多糖抗体浓度与 CRC 风险呈正相关^[51]。

综上, CMC 和 P80 会破坏肠道屏障, 导致肠道通透性和细菌易位的变化, 这可能会影响微生物群与肠上皮之间的相互作用, 促进炎症的发生。而与细菌/细菌产物的直接接触会导致固有层中 TLR4/MyD88 信号传导途径通过与肠道细菌衍生的脂多糖相互作用, 进而激活免疫细胞, 导致促炎性介质的分泌, 从而使局部炎症长期存在^[36]。

3.2 CMC 和 P80 促进炎症的发生

用 CMC 和 P80 喂养野生型小鼠, 小鼠粪便和血清中的脂质运载蛋白 2 水平增加, 表现出肠道炎症^[6, 21]。而在 *IL-10*^{-/-} 小鼠中, 炎症更加严重 (结肠长度进一步缩短, 组织学评分进一步增加及粪便中脂质运载蛋白 2 表达升高), 这其中伴随着肠道菌群的变化^[6]。用 CMC 和 P80 处理后的 M-SHIME

悬浮液灌胃无菌小鼠时,促进了低度炎症相关表型^[18],这表明由 CMC 和 P80 引起的肠道菌群变化促进了低度炎症反应。在 *IL-10*^{-/-} 小鼠模型中,用 CMC 处理后,发现白细胞向肠腔内迁移,表现出炎症,并伴随着肠道菌群的变化,这些变化与克罗恩病患者中观察到的变化相似^[52]。最新的动物实验研究表明,母体摄入 P80 后,可促进子代小鼠肠道低度炎症反应,这是由肠道菌群所介导的。而且还加重了子代小鼠成年后葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎症^[45]。根据最近的研究发现,炎症性肠病患者中 CRC 的发展风险是时间依赖性的,10 年增加 2%,20 年增加 8%,30 年增加 18%^[53]。

此外,CMC 和 P80 显著增加了趋化因子配体 1 的表达,说明 CMC 和 P80 促进了肠道低度炎症的发展。而在 CAC 小鼠模型中,炎症因子和趋化因子的水平进一步增加,炎症更加严重,同时促进了肿瘤的发生发展^[5]。即使只单独使用偶氮甲烷诱导的小鼠模型,CMC 和 P80 也能够导致肠道炎症,而 CMC 导致的肠道炎症足以诱导动物癌变^[5]。最新的研究显示,在 AIEC 定植的相关小鼠模型中,CMC 和 P80 能改变肠道菌群,直接诱导细菌毒力基因的表达来介导炎症反应,促进 CRC 的发生发展^[4]。而且在一项跟踪调查的研究结果显示,在 20 年的随访中,饮食中含有最促炎性食物的 25% 个体与饮食中含最少炎性食物的 25% 个体相比,患 CRC 的可能性要高 21%^[54]。

2014 年,McAllister 等^[55]得出结论,与肿瘤相关性炎症是肿瘤的第七个标志。临床和流行病学证据也表明,慢性炎症是几个胃肠道恶性肿瘤(CRC、胃癌、食管癌等)的主要危险因素^[56]。此外,动物和人类研究发现促癌性肠道菌群可能通过多种潜在机制(包括诱导炎症反应)促进 CRC 的发展^[57]。有研究显示,在慢性肠道炎症状态下,肠道菌群改变可促进肝癌进展^[58]。根据以上相关研究,本综述推测由 CMC 和 P80 导致的肠道炎症和肠道菌群的紊乱可能会促进 CRC 的发生发展。

3.3 CMC 和 P80 改变肠上皮细胞增殖/凋亡水平

在野生型小鼠中,CMC 和 P80 摄入后,CyclinD1、CyclinD2 和 Ki67 编码基因的表达显著失调,而在 CAC 小鼠模型中,这些基因的表达进一步失调。但在无菌小鼠中,这些基因的表达都未改变^[5]。值得注意的是,将小鼠(用 CMC 和 P80 喂养 12 周的野生型小鼠)的粪便悬液经灌胃给予正常的

无菌小鼠,发现 CyclinD1 和 CyclinD2 编码基因的表达发生改变^[5]。这表明 CMC 和 P80 诱导的肠道菌群组成改变在促进癌变中起着中心和直接的作用。以上这些结果表明,CMC 和 P80 以微生物依赖的方式改变肠上皮细胞的增殖/凋亡水平,进而促进 CRC 的发生发展。

根据最近的研究显示,在 CAC 小鼠模型中,CMC 和 P80 的摄入会增加肿瘤的大小和数量,促进 CRC 的发展。同时,在野生型小鼠中,CMC 和 P80 摄入后会增加 Ki67 和 TUNEL 阳性细胞的数量。而在 CAC 小鼠模型中,CMC 和 P80 会进一步显著增加这两种阳性细胞的数量^[5]。这表明在炎症状态下,CMC 和 P80 的摄入更易扰乱肠上皮细胞的增殖/凋亡平衡,从而增加细胞的更新,为肿瘤的发生创造一个合适的环境。

维持慢性增殖的能力是癌细胞最基本的特性之一,某些抗癌药物(如洛铂)可能是通过抑制细胞增殖以及诱导细胞凋亡而作为的一种抗结肠癌的药物^[59]。而 CMC 和 P80 促进肠上皮细胞增殖,扰乱了肠上皮细胞增殖/凋亡水平,可能对 CRC 的发生发展有一定影响。

4 小结与展望

本课题组前期研究表明,食品添加剂中的三氯蔗糖会导致肠道菌群失调和肠道屏障受损,并加剧肠道炎症以及促进结肠肿瘤的发生^[60]。结合以上研究,本综述推测膳食乳化剂 CMC 和 P80 可能导致肠道菌群失调,改变肠道菌群代谢产物水平或通过破坏肠道屏障,增加细菌入侵,从而导致肠道炎症和/或改变肠上皮细胞增殖/凋亡水平,促进 CRC 的发生发展。但 CMC 和 P80 驱动肠道炎症和 CRC 的关键细菌种类尚不明确以及改变肠道菌群导致炎症和 CRC 的确切机制也尚不清楚,这都值得进一步深入探索。我们或许可以通过宏基因组分析和粪菌移植的方法来寻找 CMC 和 P80 影响 CRC 的关键细菌,从该细菌的特点出发去研究其促进 CRC 发生发展的机制等。此外,我们平时需要注意健康饮食,营造一个良好的肠道环境以减少肠道相关疾病的发生,期望将来可能通过饮食指导以达到预防 CRC 的发生或降低 CRC 的发病率。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors [J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(2): 89–103.
 - [3] Partridge D, Lloyd KA, Rhodes JM, et al. Food additives: Assessing the impact of exposure to permitted emulsifiers on bowel and metabolic health-introducing the FADiets study [J]. Nutr Bull, 2019, 44(4): 329–349.
 - [4] Viennois E, Bretin A, Dubé PE, et al. Dietary emulsifiers directly impact adherent-invasive *E. coli* gene expression to drive chronic intestinal inflammation [J]. Cell Rep, 2020, 33(1): 108229.
 - [5] Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, et al. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2017, 77(1): 27–40.
 - [6] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [J]. Nature, 2015, 519(7541): 92–96.
 - [7] Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer [J]. Nat Med, 2019, 25(6): 968–976.
 - [8] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences [J]. Immunity, 2019, 51(1): 27–41.
 - [9] Liu T, Song X, Khan S, et al. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing [J]. Int J Cancer, 2020, 146(7): 1780–1790.
 - [10] Ohara T, Mori T. Antiproliferative effects of short-chain fatty acids on human colorectal cancer cells via gene expression inhibition [J]. Anticancer Res, 2019, 39(9): 4659–4666.
 - [11] Li L, Li X, Zhong W, et al. Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in Apc^{min/+} mice [J]. EBioMedicine, 2019, 48: 301–315.
 - [12] Wong SH, Zhao L, 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.
 - [13] Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer [J]. Science, 2019, 364(6446): 1133–1135.
 - [14] Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer [J]. Gut, 2017, 66(1): 70–78.
 - [15] Lowenmark T, Löfgren-Burström A, Zingmark C, et al. *Parvimonas micra* as a putative non-invasive faecal biomarker for colorectal cancer [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15250.
 - [16] Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers [J]. Microbiome, 2018, 6(1): 70.
 - [17] Nielsen CK, Kjems J, Mygind T, et al. Effects of Tween 80 on growth and biofilm formation in laboratory media [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1878.
 - [18] Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation [J]. Gut, 2017, 66(8): 1414–1427.
 - [19] Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, et al. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(1): 110–117.
 - [20] Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, et al. Western diet promotes intestinal colonization by collagenolytic microbes and promotes tumor formation after colorectal surgery [J]. Gastroenterology, 2020, 158(4): 958–970.
 - [21] Singh RK, Wheildon N, Ishikawa S. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction [J]. SOJ Microbiol Infect Dis, 2016, 4(1): 10.
 - [22] He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, et al. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin [J]. Gut, 2019, 68(2): 289–300.
 - [23] Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. *Fecal clostridium symbiosum* for noninvasive detection of early and advanced colorectal cancer: test and validation studies [J]. EBioMedicine, 2017, 25: 32–40.
 - [24] Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(12): 741–745.
 - [25] 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.
 - [26] Long X, Wong CC, Tong L, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity [J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2319–2330.
 - [27] Aymeric L, Donnadieu F, Mulet C, et al. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(2): E283–E291.
 - [28] Kumar R, Herold JL, Schady D, et al. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(7): e1006440.
 - [29] Zhang Y, Weng Y, Gan H, et al. *Streptococcus gallolyticus* conspires myeloid cells to promote tumorigenesis of inflammatory bowel disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(4): 907–911.
 - [30] Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1107.
 - [31] Wu X, Wu Y, He L, et al. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer [J].

- J Cancer, 2018, 9(14): 2510–2517.
- [32] Yusuf F, Adewiah S, Fatchiyah F. The level short chain fatty acids and hsp 70 in colorectal cancer and non-colorectal cancer [J]. Acta Inform Med, 2018, 26(3): 160–163.
- [33] Chen D, Jin D, Huang S, et al. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota [J]. Cancer Lett, 2020, 469: 456–467.
- [34] Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4457.
- [35] Tian Y, Xu Q, Sun L, et al. Short-chain fatty acids administration is protective in colitis-associated colorectal cancer development [J]. J Nutr Biochem, 2018, 57: 103–109.
- [36] Liu L, Yang M, Dong W, et al. Gut dysbiosis and abnormal bile acid metabolism in colitis-associated cancer [J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021: 6645970.
- [37] Cao H, Xu M, Dong W, et al. Secondary bile acid-induced dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis [J]. Int J Cancer, 2017, 140(11): 2545–2556.
- [38] Liu L, Dong W, Wang S, et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis [J]. Food Funct, 2018, 9(11): 5588–5597.
- [39] Zhang Y, Kang C, Wang XL, et al. Dietary factors modulate colonic tumorigenesis through the interaction of gut microbiota and host chloride channels [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(5): 10.
- [40] Wang S, Dong W, Liu L, et al. Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(7): 1155–1167.
- [41] Ahmad Kendong SM, Raja Ali RA, Nawawi KNM, et al. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction: potential explanation for early-onset colorectal cancer [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 744606.
- [42] Thoo L, Noti M, Krebs P. Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 849.
- [43] Lu S, Catalano C, Huhn S, et al. Single nucleotide polymorphisms within MUC4 are associated with colorectal cancer survival [J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216666.
- [44] Gan GL, Liu J, Chen WJ, et al. The diverse roles of the mucin gene cluster located on chromosome 11p15.5 in colorectal cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 514.
- [45] Jin G, Tang Q, Ma J, et al. Maternal emulsifier P80 intake induces gut dysbiosis in offspring and increases their susceptibility to colitis in adulthood [J]. mSystems, 2021, 6(2): e01337–e01420.
- [46] Lock JY, Carlson TL, Wang CM, et al. Acute exposure to commonly ingested emulsifiers alters intestinal mucus structure and transport properties [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10008.
- [47] Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers [J]. Gut, 2010, 59(10): 1331–1339.
- [48] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility [J]. Cell, 2016, 167(5): 1339–1353.
- [49] Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation [J]. Front Pediatr, 2017, 5: 96.
- [50] de Waal GM, de Villiers WJS, Forgan T, et al. Colorectal cancer is associated with increased circulating lipopolysaccharide, inflammation and hypercoagulability [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8777.
- [51] Kong SY, Tran HQ, Gewirtz AT, et al. Serum endotoxins and flagellin and risk of colorectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(2): 291–301.
- [52] Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(3): 359–364.
- [53] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. Gut, 2001, 48(4): 526–535.
- [54] Printz C. Study finds link between inflammation and colorectal cancer [J]. Cancer, 2018, 124(1): 13.
- [55] McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(8): 717–727.
- [56] Wang D, Cabalag CS, Clemons NJ, et al. Cyclooxygenases and prostaglandins in tumor immunology and microenvironment of gastrointestinal cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1813–1829.
- [57] Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer [J]. Nature, 2020, 585(7826): 509–517.
- [58] 易宏淦, 臧梦雅, 吴志远, 等. 慢性肠道炎症促进肝癌的发展 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(5): 1–4.
- [59] 刘友强, 王贵英, 胡冀陶, 等. 洛铂对结肠癌细胞的抗肿瘤活性及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 89–94.
- [60] Li X, Liu Y, Wang Y, et al. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota [J]. Front Oncol, 2020, 10: 710.