

肠道微生物、表观遗传修饰与肿瘤防治的研究进展

何楠, 麻婧, 钱美睿, 吴开春

[摘要] 肠道微生物是人体最庞大、最复杂的微生态系统, 在调节人体健康方面发挥着重要作用。肠道微生物可以调控相关信号通路及表观遗传修饰, 进而在促进或抑制多种肿瘤的生长、扩散和转移中发挥重要作用。本文以肠道微生物为出发点, 综述了粪菌移植和益生菌 2 种直接调控肠道微生物的方式, 以及肠道微生物对表观遗传修饰的影响, 为肿瘤防治提供新的策略。

[关键词] 肠道微生物; 表观遗传修饰; 肿瘤

[中国图书资料分类号] R37; R730.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)04-0304-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.004

Advanced research of intestinal microbes and epigenetic modification, and tumor prevention and treatment

HE Nan, MA Jing, QIAN Mei-rui, WU Kai-chun*

State Key Laboratory of Cancer Biology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Air Force Military Medical University, Xi'an 710043, China

*Corresponding author, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn

[Abstract] Intestinal microbes are the largest and most complex micro-ecological system in the human body and play an important role in regulating human health. Intestinal microbes can regulate related signaling pathways and epigenetic modifications, and accordingly promote or inhibit the growth, expansion and metastasis of various tumor. This article focuses on intestinal microbes, reviews 2 ways of directly regulating intestinal microbes (fecal microbiota transplantation and probiotics), and investigates the influence of intestinal microbes on epigenetic modification, thus providing new strategies for tumor prevention and treatment.

[Key words] intestinal microbes; epigenetic modification; tumor

人体肠道微生物是指肠道黏膜上数量庞大的微生物, 包括细菌、古细菌、真菌、原生动物和病毒等生命体, 其可以影响免疫系统、肠上皮和其他系统发育, 参与新陈代谢、阻止病原体入侵等^[1-5]。研究发现, 肠道微生物可以通过影响相关的信号通路及表观遗传修饰在促进或抑制肝癌、卵巢癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌等肿瘤的生长、扩散和转移中发挥重要作用^[6-11]。近年来, 肠道微生物与表观遗传学之间关系已成为肿瘤治疗领域的研究热点。本文以肠道微生物为出发点, 围绕粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 和益生菌 2 种直接调控肠道微生物的方式, 以及肠道微生物对表观遗传修饰的影响进行综述。

1 肠道微生物与肿瘤发生发展

1.1 肠道微生态及其失衡与肿瘤发生发展 微生物在肿瘤组织与正常组织中的差异分布, 可能会影响肿瘤组织微环境中不同免疫细胞的浸润及细胞因子的分泌, 从而影响肿瘤的发生发展。结直肠癌组织中的厚壁杆菌和梭杆菌比例升高与肿瘤的病理学分级、胞嘧啶-鸟苷酸岛甲基化表型状态、

CD3⁺T 淋巴细胞浸润水平、对化疗药物的敏感性及预后较差相关^[12-14]。在肠外肿瘤研究中发现: 与肺气肿患者相比, 有重度吸烟史的肺癌患者肿瘤组织中不动杆菌和食酸菌属丰度降低, 链球菌和普雷沃菌属丰度增高, 韦荣球菌属和巨球菌属可作为肺癌的标志物^[15-16]。前列腺癌患者的埃希氏菌属、人型支原体和痤疮丙酸菌属丰度更高^[17]。

滥用抗生素、肠道感染等易导致肠道微生态失衡, 肠道微生态失衡是肿瘤发生的因素之一, 并易促进肿瘤发展^[18-19]。这种失衡多表现为致病菌比例升高, 益生菌比例降低。结直肠癌患者粪便菌群种类与丰度均与正常人群差异显著, 其中肠球菌、埃希氏杆菌、克雷白氏杆菌、链球菌等致病菌显著增加; 罗氏菌和一些产丁酸盐细菌显著减少, 这种变化可能影响肠道黏膜免疫反应。肠道微生态失衡也可通过 Toll 样受体 5 (Toll-like receptor 5, TLR5)、髓源抑制性细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞促进乳腺癌和卵巢癌的发展^[20], 这表明肠道微生物影响局部肿瘤的发生, 也可影响与肠道有一定距离的肿瘤的发生。

使用肠道微生物组合可检测直肠癌发展的过程^[21]。调控肠道微生物也可辅助肿瘤治疗: 拟杆菌、双歧杆菌可通过活化 T 细胞增强免疫检查点抑制

[基金项目] 国家自然科学基金创新群体项目 (81421003)

[作者单位] 710043 西安, 空军军医大学西京消化病医院肿瘤生物学国家重点实验室 (何楠、麻婧、钱美睿、吴开春), 消化内科 (吴开春)

[通信作者] 吴开春, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn

剂的抗肿瘤效果^[22-23]。目前,常见的调节肠道微生态失衡的方法有2种,分别是FMT调节与益生菌调节。

1.2 FMT调节肠道微生物与肿瘤防治 FMT是一种将正常人粪便中的功能性细菌转移到患者胃肠道中的治疗方法,通过改造肠道微生物结构,恢复正常肠道微生态。FMT作为重建肠道微生态的重要方法,是防治肿瘤的一种有效策略。肠道微生物组成异常导致免疫检查点抑制剂[如程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)及其主要配体程序性死亡配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)]的耐药性,提示抗生素具有抑制癌症晚期患者的免疫检查点抑制剂的临床效果。Routy等^[24]将免疫检查点抑制剂治疗应答患者的粪便移植到无菌或经过抗生素治疗的小鼠体内,可改善小鼠PD-1单抗的抗肿瘤作用,但无应答患者粪便移植作用不显著。FMT供体粪便微生物组成对肿瘤同样有影响,研究人员通过16S rRNA测序,将含有不同类群微生物的粪便移植到无菌小鼠体内,发现脆弱拟杆菌定植越多,小鼠抗肿瘤生长能力越强^[25]。另外,晚期肿瘤患者抗感染能力明显降低,易感染艰难梭菌,鉴于FMT在艰难梭菌感染中的治疗效果十分理想,对于晚期肿瘤并发艰难梭菌感染的患者,FMT是一种很有前景的疗法,但须慎重考虑其安全性^[26]。

虽然FMT在疾病的治疗中应用越来越多,但目前仍缺乏高质量的实验数据表明FMT的长期影响。然而,FMT不可避免的面临社会道德的挑战,实验人员采用问卷调查的方式发现,在100名受访者中,虽然近3/4受访者为胃肠病专家,但对FMT的看法不一,对已发表的FMT实验证据认识不充分,建议今后为临床医生设计FMT教育和培训^[27]。

1.3 益生菌调节肠道微生物与肿瘤防治 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,肠道内益生菌及其代谢产物有助于维持肠道菌群稳定、减轻局部炎症反应、加强肠道屏障功能、降低肠道通透性、增强免疫功能^[28]。人体中最常见的益生菌是乳酸杆菌属和双歧杆菌属。

在肿瘤细胞系中,干酪乳杆菌和双歧杆菌可表现出抗增殖和促凋亡作用。Baldwin等^[29]证明嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌可诱导LS513结直肠癌细胞系细胞凋亡;乳制品中的乳酸菌分泌具有细胞毒性和抗炎作用的代谢物,通过上调早期凋亡基因*cfos*和*cjun*而杀伤HT29和HCT116细胞^[30]。Chen等^[31]用酪酸梭菌和枯草芽孢杆菌的菌液处

理皮下肿瘤模型小鼠,分析小鼠肿瘤发生率、数目和大小,发现益生菌抑制结直肠癌HCT116和SW1116细胞的生长。然而,动物模型多采用化学药物诱导形成肿瘤模型,与自然发生的肿瘤过程存在差异,因此在结果阐述方面须谨慎^[12]。临床研究发现,化疗会改变正常肠道微生物,艰难梭菌和一些致病菌(如致病性大肠杆菌、沙门氏菌等)更易定植于肠道。结直肠癌患者化疗过程中,鼠李糖乳杆菌GG株可有效减少严重腹泻和腹部不适的频率^[32]。用双歧三联活菌胶囊和安慰剂干预86例消化道恶性肿瘤患者发现:益生菌可抑制小肠细菌过度生长,改善肿瘤患者的临床症状^[33]。虽然部分研究证明益生菌确实具备抗肿瘤作用,但益生菌在成人与儿童癌症患者的有效性和安全性依然存疑;研究者应继续扩大随机双盲、安慰剂对照的临床试验,以获得更加有力的证据。

2 肠道微生物与表观遗传修饰

表观遗传修饰能够动态和可逆地修改细胞的转录潜能而不改变基础的遗传序列,通常与个体发育和组织/细胞的可塑性相关。最常见的实例是DNA甲基化和组蛋白修饰,癌症发生的病因学之一可能是某些基因(如肿瘤抑制基因)启动子区域的胞嘧啶-鸟苷酸岛中甲基化的局部增加;组蛋白乙酰化在共生细菌衍生信号和宿主表观基因修饰之间联系紧密^[34]。

2.1 肠道微生物调节基因表观遗传修饰 多种临床与基础研究证据表明肠道微生物与DNA甲基化之间存在密切关系。TLR2敲除小鼠的研究证实肠道微生物参与宿主基因表观遗传调控,相对于野生型小鼠,TLR2缺陷诱导的黏膜微生物组成的改变更有助于转录组学和表观基因组修饰^[35]。Lightfoot等^[36]报道嗜酸乳杆菌突变株(脂磷壁酸缺陷型)诱导表观遗传修饰,并发现口腔NCK2025细胞系中肿瘤抑制基因表达增加。肠道微生物可直接与自然杀伤细胞作用影响免疫系统的表观遗传修饰^[37]。肠道微生物与表观遗传修饰联系紧密,2者之间相互影响,相互依存。

2.2 肠道微生物代谢产物调节基因表观遗传修饰 由肠道微生物代谢所产生的小分子量化合物和营养物质,如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、多胺、多酚和维生素等积极参与各种表观基因修饰。SCFAs可抑制组蛋白去乙酰化酶活性,被认为是组蛋白修饰的主要原因,SCFAs中的丁酸盐是最有效的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)之一,

丁酸盐引起的组蛋白高乙酰化可诱导细胞分化、凋亡及抑制肿瘤细胞增殖。在人结肠肿瘤细胞系中, 丁酸盐处理后组蛋白相关基因高度乙酰化导致 *p21* (*WAF1*) 的过表达以及 G1 细胞周期阻滞^[38]。血管生成调节因子神经蛋白 1 可与促进结肠癌生长和转移的血管内皮因子结合, 丁酸盐可下调前者而达到抗癌效果^[39]。Sp1 是普遍存在的转录因子, 可负向调节参与细胞周期、细胞凋亡的相关基因。用丁酸盐等 HADCI 处理 HePG2 细胞后引起 Sp1 乙酰化, 降低 Sp1 与 *p21* 和 *BAK* 启动子结合的能力, 在细胞处于 G2 / M 期转换时促进凋亡并阻止细胞周期的进展^[40]。罗伊氏乳杆菌可有效抑制结肠癌细胞增殖, 它的抗增殖活性与结肠中 SCFAs 代谢产物有关, 最终减少肿瘤生长并促进细胞凋亡^[41]。

肠道微生物参与叶酸和维生素 B 的代谢, 血浆中叶酸水平的改变会直接影响淋巴细胞甲基化水平^[42]。除叶酸外, 肠道微生物还提供各种膳食能量代谢物, 如 ATP、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和乙酰辅酶 A, 均可作为表观遗传酶的辅助因子发挥作用。植物多酚如大豆异黄酮、儿茶素、黑树莓等通过改变 DNA 甲基化和 / 或组蛋白修饰等引起基因的激活或沉默, 从而调控肿瘤抑制基因和 / 或癌基因的表达^[43]。

3 总结与展望

肠道微生物可以通过不同方式影响表观基因组, 进而参与抗肿瘤与促肿瘤动态过程。FMT 与益生菌是调节肠道微生态的常用方法, 通过改善肠道微生物结构及肿瘤组织微环境影响肿瘤的发展。然而, FMT 和益生菌在肿瘤治疗中的效果, 还须联合动物实验、临床试验等进行验证, 以提供更有力的证据。肠道微生物对表观遗传修饰是肿瘤发展中的潜在因素, 但是关于肠道微生物及其代谢产物对表观遗传调控的程度与机制的研究尚处于起步阶段, 明确细胞特异性表观基因修饰酶对共生细菌衍生信号的差异反应及调节表观基因组的途径和作用是未来研究的重点。

【参考文献】

- Martinez FD. The human microbiome. Early life determinant of health outcomes [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(Suppl 1):S7–S12.
- Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4):227–238.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, *et al.* The intestinal microbiome in early life: health and disease [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:427.
- Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, *et al.* The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development [J]. *Nurs Res*, 2016, 65:76–88.
- Olszak T, An D, Zeissig S, *et al.* Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function [J]. *Science*, 2012, 336(6080):489–493.
- Fukui H. Improve gut microbiome: a new horizon of cancer therapy [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(6):424–428.
- 俞亚媛, 熊艺菲, 谭布珍. 肠道微生物与卵巢癌关系的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(9):163–167.
- 王婷婷. 肠道菌群结构变化与结直肠癌发生发展关系的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- 孙嘉政, 李洪忠, 任国胜. 肠道微生物环境与乳腺癌 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(17):912–914.
- Wei MY, Shi S, Liang C, *et al.* The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):97–112.
- Rajagopala SV, Yooseph S, Harkins DM, *et al.* Gastrointestinal microbial populations can distinguish pediatric and adolescent acute lymphoblastic leukemia (ALL) at the time of disease diagnosis [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1):635.
- 王爱云, 沈颖, 仲金秋, 等. 益生菌预防肿瘤作用研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3):312–315.
- Koi M, Okita Y, Carethers JM. *Fusobacterium nucleatum* infection in colorectal cancer: linking inflammation, DNA mismatch repair and genetic and epigenetic alterations [J]. *J Anus Rectum Colon*, 2018, 2(2):37–46.
- Lee DW, Han SW, Kang JK, *et al.* Association between *Fusobacterium nucleatum*, pathway mutation, and patient prognosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11):3389–3395.
- Liu Y, O'Brien JL, Ajami NJ, *et al.* Lung tissue microbial profile in lung cancer is distinct from emphysema [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(9):1775–1787.
- Lee SH, Sung JY, Yong D, *et al.* Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions [J]. *Lung Cancer*, 2016, 102:89–95.
- Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, *et al.* A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms [J]. *Prostate*, 2008, 68(3):306–320.
- Baban CK, Cronin M, O'Hanlon D, *et al.* Bacteria as vectors for gene therapy of cancer [J]. *Bioeng Bugs*, 2010, 1(6):385–394.
- Picardo SL, Coburn B, Hansen AR. The microbiome and cancer for clinicians [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 141:1–12.
- Rutkowski MR, Stephen TL, Svoronos N. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1):27–40.
- Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, *et al.* The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(11):1112–1121.
- Vétizou M, Daillère R, Zitvogel L. Gut microbiota and efficacy of cancer therapies [J]. *Biol Aujourd'hui*, 2017, 211(1):51–67.
- 金怡, 郑怡, 张航瑜, 等. 肠道微生态对肿瘤免疫治疗的影响 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(4):372–376.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359(6371):91–97.
- Wang JL, Chang CH, Lin JW, *et al.* Infection, antibiotic therapy and risk of colorectal cancer: a nationwide nested case-control study in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(4):956–967.

试剂, 不用担心核酸污染。③无须核酸提取, 可直接对鼻咽拭子标本进行检测。④无需专业实验室和专业 PCR 操作人员, 操作简单, 可实现现场快速检测。⑤检测速度快, 从标本采集到自动报告结果仅需 1.5 h。然而, 该检测方法仍须进一步改进, 因本研究仅检测了甲型流感病毒抗原阳性的标本, 未对甲型流感病毒抗原阴性而核酸检测阳性的标本进行分析, 后续将进行大样本量的检测, 以评价该方法检测临床样本的灵敏度和特异度, 目前该多重 PCR 体系核酸检测的下限可达到 50 copies/μl, 还须进一步优化。

综上, 基于 ParaDNA-HyBeacon 技术平台建立的甲型流感病毒快速基因分型的方法, 可用于现场分型检测, 对于流感的诊治和防控具有重要的应用价值。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. GISRS and laboratory: global influenza surveillance and response system (GISRS) [EB/OL]. [2019-05-30]. https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
- [2] 国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案 (2018 年版修订版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6):500-504.

- [3] 田棣, 何静, 刘伟, 等. 胶体金免疫层析试剂盒对甲型 H1N1 流感病毒 (2009) 抗原快速检测的敏感性分析 [J]. 检验医学, 2013, 28(2):154-158.
- [4] 孔文, 王瑞丽, 赵荣涛, 等. 基于微流控等温扩增技术的甲型 H1N1 流感病毒快速检测 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(4):560-563.
- [5] Howard RL, French DJ, Richardson JA, *et al.* Rapid detection of diagnostic targets using isothermal amplification and HyBeacon probes—a homogenous system for sequence-specific detection [J]. Mol Cell Probes, 2015, 29(2):92-98.
- [6] Blackman S, Stafford-Allen B, Hanson EK, *et al.* Developmental validation of the ParaDNA® Body Fluid ID System—A rapid multiplex mRNA-profiling system for the forensic identification of body fluids [J]. Forensic Sci Int Genet, 2018, 37 (11):151-161.
- [7] Eigner U, Veldenzer A, Holfelder M. Validation of the FluoroType® MRSA assay for the rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from patient material [J]. J Microbiol Methods, 2014, 107:71-73.
- [8] French DJ, Archard CL, Andersen MT, *et al.* Ultra-rapid DNA analysis using HyBeacon probes and direct PCR amplification from saliva [J]. Mol Cell Probes, 2002, 16(5):319-326.
- [9] Howard R, Leathart JB, French DJ, *et al.* Genotyping for CYP2C9 and VKORC1 alleles by a novel point of care assay with HyBeacon® probes [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(23-24):2063-2069.

(2019-06-21 收稿 2019-08-08 修回)

(本文编辑 闫晶晶)

(上接第 306 页)

- [26] Blackburn LM, Bales A, Caldwell M, *et al.* Fecal microbiota transplantation in patients with cancer undergoing treatment [J]. Clin J Oncol Nurs, 2015, 19(1):111-114.
- [27] Ma Y, Yang J, Cui B, *et al.* How chinese clinicians face ethical and social challenges in fecal microbiota transplantation: a questionnaire study [J]. BMC Med Ethics, 2017, 18(1):39.
- [28] Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2013, 6(1):39-51.
- [29] Baldwin C, Millette M, Oth D, *et al.* Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L.casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis [J]. Nutr Cancer, 2010, 62(3):371-378.
- [30] Shyu PT, Oyong GG, Cabrera EC. Cytotoxicity of probiotics from Philippine commercial dairy products on cancer cells and the effect on expression of cfos and cjun early apoptotic-promoting genes and interleukin-1 β and tumor necrosis factor-α proinflammatory cytokine genes [EB/OL]. (2019-03-01). <https://doi.org/10.1155/2014/491740>.
- [31] Chen ZF, Ai LY, Wang JL, *et al.* Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis [J]. Future Microbiol, 2015, 10(9):1433-1445.
- [32] Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, *et al.* *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study [J]. Br J Cancer, 2007, 97(8):1028-1034.
- [33] 梁素娟, 许琳, 王静, 等. 胃癌和结肠癌小肠细菌过度生长情况分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(12):1417-1420.
- [34] Chen, X, Barozzi I, Termanini A, *et al.* Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(42):e2865-e2874.

- [35] Kellermayer R, Dowd SE, Harris RA, *et al.* Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice [J]. FASEB J, 2011, 25(5):1449-1460.
- [36] Lightfoot YL, Mohamadzadeh M. Tailoring gut immune responses with lipoteichoic acid-deficient *Lactobacillus acidophilus* [J]. Front Immunol, 2013, 4:25.
- [37] Olszak T, An D, Zeissig S, *et al.* Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function [J]. Science, 2012, 336(6080):489-493.
- [38] Canani RB, Costanzo MD, Leone L, *et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(12):1519-1528.
- [39] Yu DC, Waby JS, Chirakkal H, *et al.* Butyrate suppresses expression of neuropilin 1 in colorectal cell lines through inhibition of Sp1 transactivation [J]. Mol Cancer, 2010, 9(1):276.
- [40] Waby JS, Chirakkal H, Yu C, *et al.* Sp1 acetylation is associated with loss of DNA binding at promoters associated with cell cycle arrest and cell death in a colon cell line [J]. Mol Cancer, 2010, 9(1):275.
- [41] Ma EL, Choi YJ, Choi J, *et al.* The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition [J]. Int J Cancer, 2010, 127(4):780-790.
- [42] Gerhauser C. Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome [J]. PhilosTrans RSoc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1748):1-13.
- [43] Pal D, Sur S, Roy R, *et al.* Epigallocatechin gallate in combination with eugenol or amarogentin shows synergistic chemotherapeutic potential in cervical cancer cell line [J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1):825-836.

(2019-07-02 收稿 2019-08-12 修回)

(本文编辑 揣征然)