

# 植物乳酸杆菌联合向日葵茎髓多糖抑制肠癌肝转移的粪便代谢组学研究

田芸竺<sup>1,2</sup>, 张思艳<sup>1,2</sup>, 吴欢<sup>1,2</sup>, 郑师彤<sup>1,2</sup>, 魏欣茹<sup>1,2</sup>, 姜守刚<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>东北林业大学食品与健康学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年7月1日; 发布日期: 2026年7月13日

## 摘要

通过建造小鼠结直肠癌模型进行分组给药, 再对小鼠粪便进行取样并且进行衍生化处理, 进而对植物乳酸杆菌(*Lactobacillus plantarum*)联合向日葵茎髓(*Helianthus annuus* L.)多糖抑制结直肠癌肝转移的粪便代谢组学研究。本研究阐明多糖通过调节初级胆汁酸合成(尤其是结合阶段), 激活FXR等受体, 改善脂代谢稳态; 乳酸菌(LP)选择性下调脱氧肌苷以维持嘌呤代谢与基因组稳定; 两者联合可抑制赖氨酸向多胺的分流, 减轻炎症并优化代谢流向。上述作用共同指向初级胆汁酸、脱氧肌苷和赖氨酸等关键代谢物, 通过改善肠道环境、逆转化疗耐药及增强屏障功能, 发挥协同抗肠癌肝转移的效应, 为代谢-肿瘤干预提供了新思路。

## 关键词

结直肠癌, 向日葵茎髓多糖, 植物乳酸杆菌JYLP-326, 代谢组学

## A Fecal Metabolomics Study on the Inhibition of Intestinal Cancer Liver Metastasis by *Lactobacillus plantarum* Combined with Sunflower Stem Pith Polysaccharides

Yunzhu Tian<sup>1,2</sup>, Siyan Zhang<sup>1,2</sup>, Huan Wu<sup>1,2</sup>, Shitong Zheng<sup>1,2</sup>, Xinru Wei<sup>1,2</sup>, Shougang Jiang<sup>1,2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 田芸竺, 张思艳, 吴欢, 郑师彤, 魏欣茹, 姜守刚. 植物乳酸杆菌联合向日葵茎髓多糖抑制肠癌肝转移的粪便代谢组学研究[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 657-666. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164067

<sup>1</sup>Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin Heilongjiang<sup>2</sup>College of Food and Health, Northeast Forestry University, Harbin Heilongjiang

Received: April 21, 2026; accepted: July 1, 2026; published: July 13, 2026

## Abstract

By constructing a mouse model of colorectal cancer and administering drugs in groups, mouse feces were sampled and derivatized for a fecal metabolomics study on the inhibition of colorectal cancer hepatic metastasis by *Lactobacillus plantarum* combined with *Helianthus annuus* L. polysaccharides. This study elucidates that polysaccharides regulate primary bile acid synthesis (especially the conjugation stage), activate receptors such as FXR, and improve lipid metabolism homeostasis; *Lactobacillus plantarum* (LP) selectively downregulates deoxyinosine to maintain purine metabolism and genome stability; the combination of both inhibits the diversion of lysine to polyamines, alleviates inflammation, and optimizes metabolic flow. The above effects collectively point to key metabolites such as primary bile acids, deoxyinosine, and lysine, which exert synergistic anti-colorectal cancer hepatic metastasis effects by improving the intestinal environment, reversing chemoresistance, and enhancing barrier function, providing new insights for metabolism-tumor intervention.

## Keywords

Colorectal Cancer, Sunflower Stem Pith Polysaccharides, *Lactobacillus plantarum* JYLP-326, Metabolomics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

随着我国居民饮食结构的改变,结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)发病率呈持续上升趋势[1]。转移和复发是导致患者死亡的主要原因,其中腹膜是结直肠癌常见的转移部位,仅次于肝转移和肺转移,但其预后却远差于肝转移和肺转移。结直肠癌腹膜转移早期诊断困难,症状重,预后差,其规范化诊治对改善患者的预后和提高生活质量至关重要[2]。

在结直肠癌的诊疗过程中,初期往往缺乏典型临床表现,多数病例在明确诊断时已进展至中晚期阶段,多已发生局部侵犯或远端转移,这显著提升了治疗的复杂性,例如化疗耐药性明显、药物相关不良反应较强、术后肿瘤再发比例较高,以及晚期病患的生存预期仍不理想[3]。

寻找安全、高效、低毒的天然活性物质或微生态干预手段,用于结直肠癌的预防、辅助治疗及预后改善,已成为生物医药与肿瘤防治领域的重要研究方向[4][5]。基于我们团队的前期研究,发现向日葵茎髓多糖和植物乳酸杆菌 JYLP-326 均具有较强的抗肠癌肝转移作用,但抑制肠癌肝转移的具体物质基础及机制不清[6][7]。

本实验通过建造小鼠结直肠癌模型进行分组给药,再对小鼠粪便进行取样并且进行衍生化处理,进而对植物乳酸杆菌联合向日葵茎髓多糖抑制结直肠癌肝转移的粪便代谢组学研究,期望通过给药后的代谢变化对其抗肿瘤机制给与启发。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 材料

植物乳杆菌 JYLP-326 (山东中科嘉亿生物工程有限公司); BALB/c 小鼠(辽宁长生生物技术股份有限公司); 向日葵茎髓(中国甘肃庆阳); 小鼠结肠癌细胞 CT26.WT (湖南丰辉生物科技有限公司); 医用酒精 75% (天津市天力化学试剂有限公司); 生理盐水 2104202720 (辰欣药业股份有限公司) 细胞培养基 RPMI-1640 (HyClone 公司); 特级胎牛血清 E600001-0500 (生工生物工程(上海)股份有限公司); 乙腈分析纯(天津市富宁精细化工有限公司); EDC98% (上海麦克林生化科技股份有限公司); 3-硝基苯胍盐酸盐 97% (上海麦克林生化科技股份有限公司); PBS 缓冲液 PB180325P (武汉普诺赛生命科技有限公司); 高效液相色谱仪 Vanquish MD (Thermo 科技有限公司)。

### 2.2. 多糖的制备

取 100 克干燥的向日葵茎髓粉末, 按照 1:40 的料液比加入去离子水, 浸提温度为 90℃, 每次浸提 3.0 h, 重复浸提 2 次, 等待提取液冷却后, 过滤并收集滤液。用旋转蒸发器将所得滤液减压浓缩至密度 1.05, 加入无水乙醇, 使溶液的总乙醇含量为 80%, 静置 24 h, 4000 r/min 离心 10 min, 将所得沉淀烘干, 用 95%乙醇回流提取三次, 以除去脂溶性成分; 用 80%乙醇回流提取三次, 以除去单糖和低聚糖, 烘干除去挥发性有机溶剂后, 即得到向日葵茎髓粗多糖样品[7]。

### 2.3. 肠癌肝转移模型的建立与给药

本研究采用脾脏注射法构建小鼠肠癌肝转移模型。选用 4~6 周龄、体重 18~22 g 的雄性 BALB/c 小鼠, 于无菌条件下操作。小鼠随机分组后, 经腹腔注射乌拉坦(1.5 g/kg)麻醉。麻醉生效后, 剃除术区毛发并消毒, 于左侧肋缘下作约 1 cm 切口, 轻柔取出脾脏。使用 1 mL 无菌注射器将 0.1 mL CT26.WT 单细胞悬液缓慢注入脾脏, 观察脾脏颜色与肿胀程度以控制注射速度与剂量。注射完毕后, 轻压针孔止血, 将脾脏还纳腹腔, 逐层缝合切口。术后小鼠常规饲养, 待其恢复后用于后续实验。

本研究将造模后的小鼠随机分为 5 组( $n = 6$ ): 阴性对照(Saline)、植物乳酸杆菌 JYLP-326 单用组(LP)、多糖单用组(HSPP)、联合组(HSPP + LP)以及未造模空白对照(Blank)。术后第 2 天开始给药(记为第 1 天)。HSPP 经灌胃给予(2.5 mg/kg, 0.2 mL/只), 于第 2、4、6、8、10 天给药, 共 5 次; 其余干预均经尾静脉注射: Saline 组予 0.2 mL/只, LP 组予  $3 \times 10^8$  CFU/mL (0.2 mL/只), 两者均于第 1、3、5、7、9 天给药, 共 5 次; 联合组按上述 HSPP 与 LP 的剂量与途径分别给药。空白对照组不作处理, 常规饲养[6] [7]。

### 2.4. 样品衍生化处理

各组给药后 16 天, 取各组小鼠的 3 粒粪便, 加入 1 mL 70%乙腈(ACN)水溶液并于冰水浴中进行匀质稀释, 1000 rpm 涡旋混匀 3 min 后, 10,000 r/min 离心 15 min, 取 100  $\mu$ L 上清液放入反应管中, 加入 50  $\mu$ L 3-NPH (200 mM)和 25  $\mu$ L EDC (120 mM), 60℃水浴反应 30 min, 冷却至室温, 过 0.22  $\mu$ m 滤膜, 冷藏备用[7]。

### 2.5. 检测方法

采用 Kromasil C18 色谱柱(150 mm  $\times$  2.1 mm, 5  $\mu$ m); 柱温恒定为 40℃; 流速 0.25 mL/min; 流动相 A 相为纯水, B 相为纯乙腈。洗脱梯度设置为: 0~1 min, 2% B; 1~34 min, B 相比比例由 2%线性升至 98%; 34~40 min, 维持 98% B; 40~45 min, 恢复至 2% B。进样量 1  $\mu$ L; 采用正、负离子同时扫描模式, 扫描

质量范围  $m/z$  50~1500, 扫描分辨率 70,000, 采样速率 8 Hz; 喷雾电压 3.5 kV, 雾化器温度 300℃, 鞘气流量 30 arb, 辅助气流量 10 arb, 毛细管温度 325℃。同时采用动态排除方式, 剔除冗余的 MS/MS 信息 [7]。

## 2.6. 统计分析

使用在线分析网站 MetaboAnalyst 6.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) 对初步筛选的小鼠粪便与肝脏匀浆样品代谢物进行分析, 首先运用主成分分析(PCA)进行多元统计分析, 检测组间的分布差异。以  $P < 0.05$  且变量重要性投影值(VIP)  $> 1$  为筛选标准, 筛选出小鼠粪便与肝脏中显著上调的差异代谢物。同时, 通过构建火山图和聚类热图直观展示代谢物变化情况。

## 3. 结果

### 3.1. 主成分分析(PCA)结果

从图 1 看出 Saline 组样本全部集中在左上方区域, 组内聚集度高, 说明组内重复性好。与其他三组在 PC1 上有明显分离, 代表对照组的代谢轮廓和处理组差异最大。HSPP 组样本集中在左下方区域, 组内重复性好。与对照组在 PC2 上有明显分离, 说明多糖处理本身就能显著改变代谢特征。LP 组样本集中在右上方区域, 组内重复性好, HSPP+LP 组样本与 LP 组高度重叠, 说明联合处理的代谢轮廓与单独用植物乳杆菌处理的效果高度相似, 没有产生额外的代谢偏移。

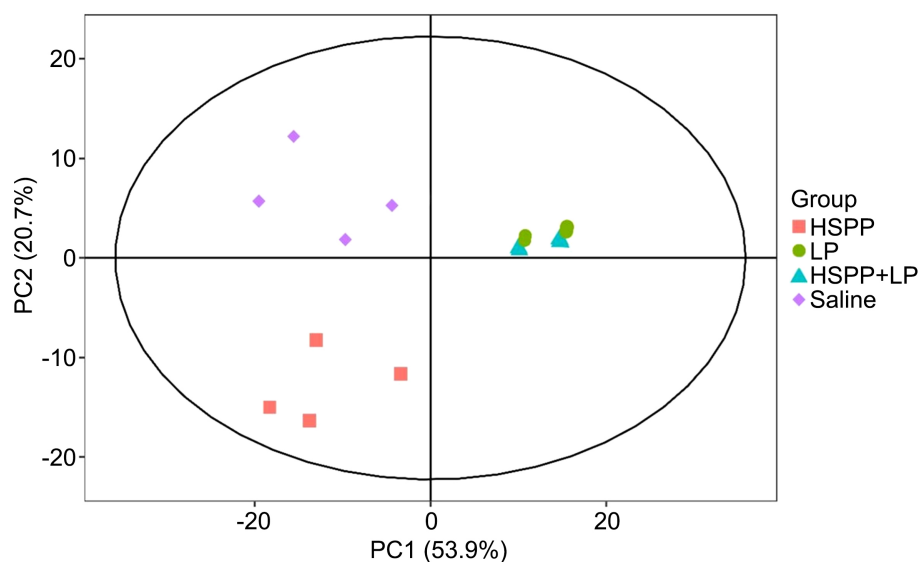


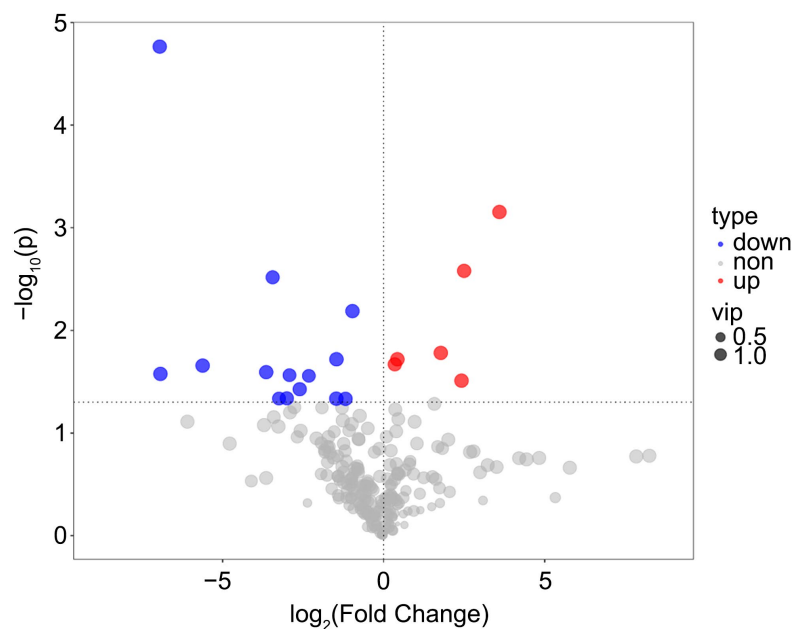
Figure 1. PCA score plot

图 1. PCA 得分图

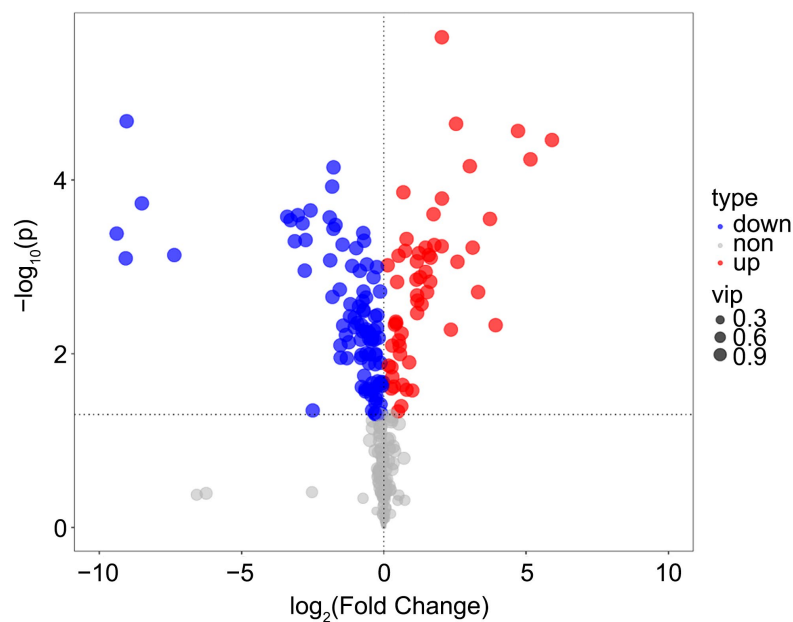
### 3.2. 代谢差异火山图的绘制结果

为了更准确地鉴别给药组与空白组之间的差异代谢物, 采用多元统计分析, 首先对实验数据进行  $t$  检验分析, 得到  $P$  值, 结合 OPLS-DA 分析所获得的 VIP 值进行综合评估, 以  $P < 0.05$ ,  $VIP > 1$  的筛选条件, 得到组间差异代谢物。为了直观表现差异代谢物的趋势, 绘制代谢差异火山图。如图 2 所示, 横坐标  $\log_2(FC)$  即该组对比空白组物质浓度的倍数变化, 纵坐标  $-\log_{10}(P)$  则是反映  $P$  值大小, 红色代表显著上调代谢物。

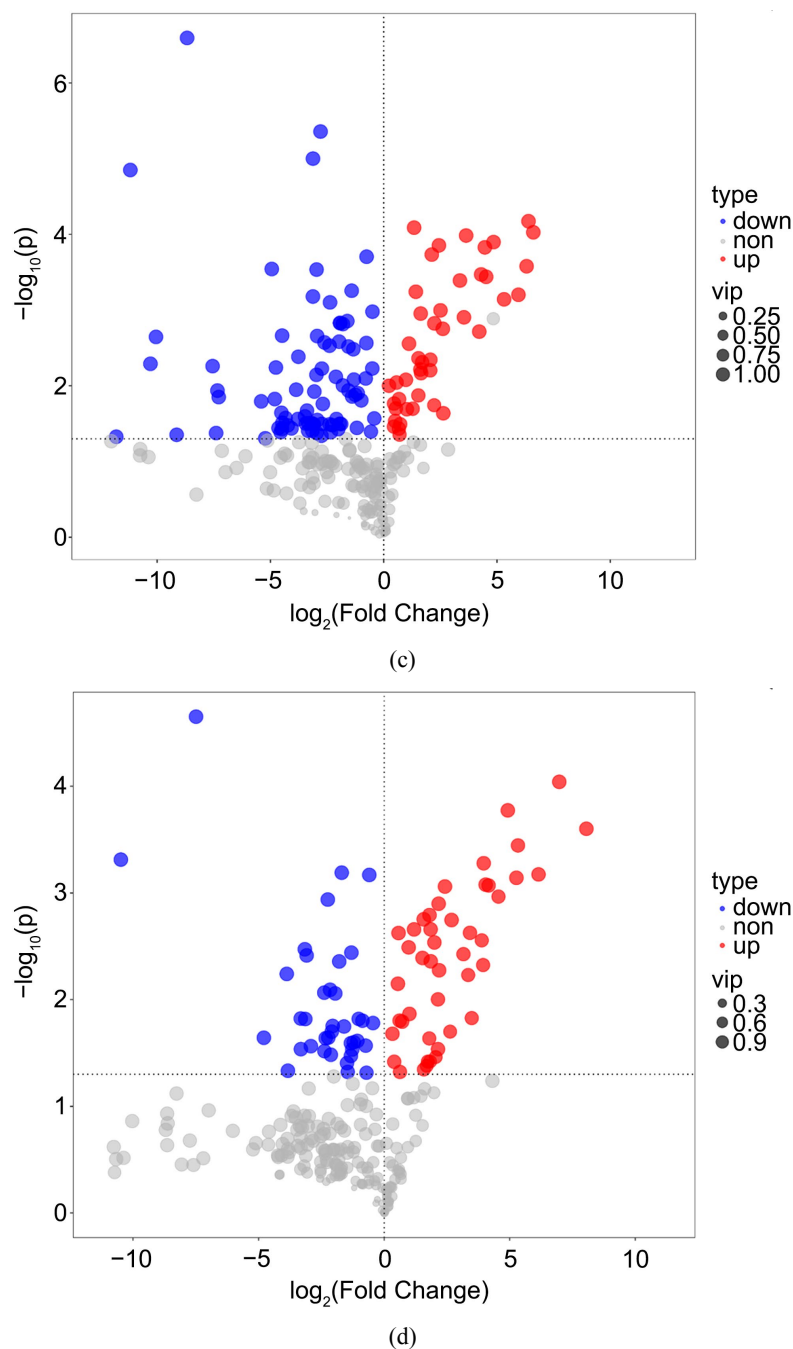
从图2中看出,阴性组(Saline)仅存在少量假阳性差异代谢物,整体代谢轮廓稳定,无系统性偏移,证明实验体系可靠。多糖组(HSPP)多糖单独处理对代谢组产生了广泛且显著的影响,上调和下调的差异代谢物数量均显著多于阴性组,存在大量高变化倍数的代谢物。LP组(植物乳杆菌)单独处理对代谢组的扰动是四组中最强的,下调代谢物数量显著多于上调,说明LP处理对代谢的抑制性影响更突出。多糖联合LP组(HSPP+LP)联合处理同样对代谢组产生了强烈扰动,差异代谢物模式与LP单独处理高度相似,下调代谢物占比更高,且存在显著性极高的下调代谢物,说明联合处理的代谢效应以LP为主导。



(a)



(b)



**Figure 2.** Volcano plot between each treatment group vs. Blank group. (a) Saline group; (b) HSPP: Sunflower stem pith polysaccharide; (c) LP: *Lactobacillus plantarum*; (d) Sunflower stem pith polysaccharide combined with LP group

**图 2.** 各给药组相对空白对照组的差异代谢筛选火山图。(a) saline 组; (b) HSPP: 向日葵茎髓多糖; (c) LP: 植物乳酸杆菌; (d) 向日葵茎髓多糖联合 LP 组

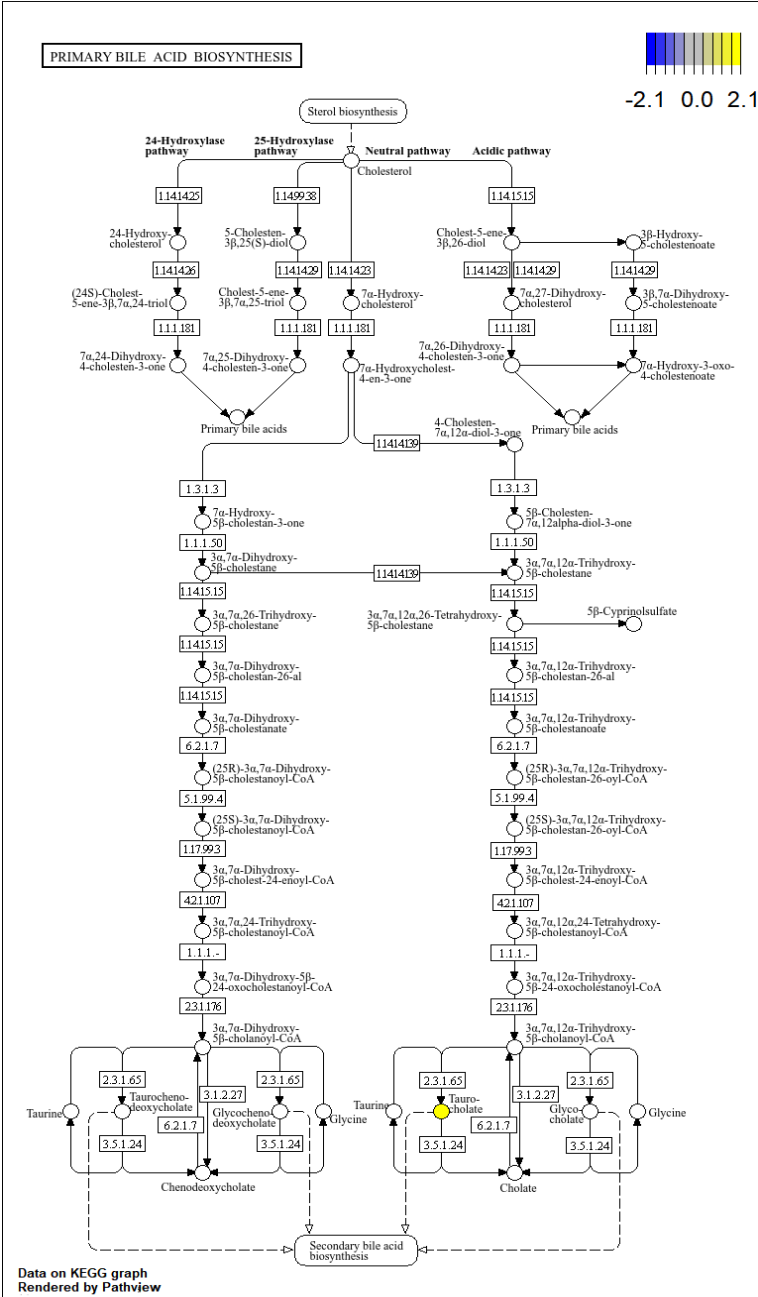
### 3.3. 显著差异代谢物

按照  $FC > 5$ ,  $P < 0.05$ ,  $VIP > 1$  为筛选条件, 筛选出浓度提高 5 倍的显著上调代谢物(表 1)。

**Table 1.** List of significantly up-regulated metabolites more than 5 times  
**表 1.** 浓度提高 5 倍以上的显著上调代谢物列表

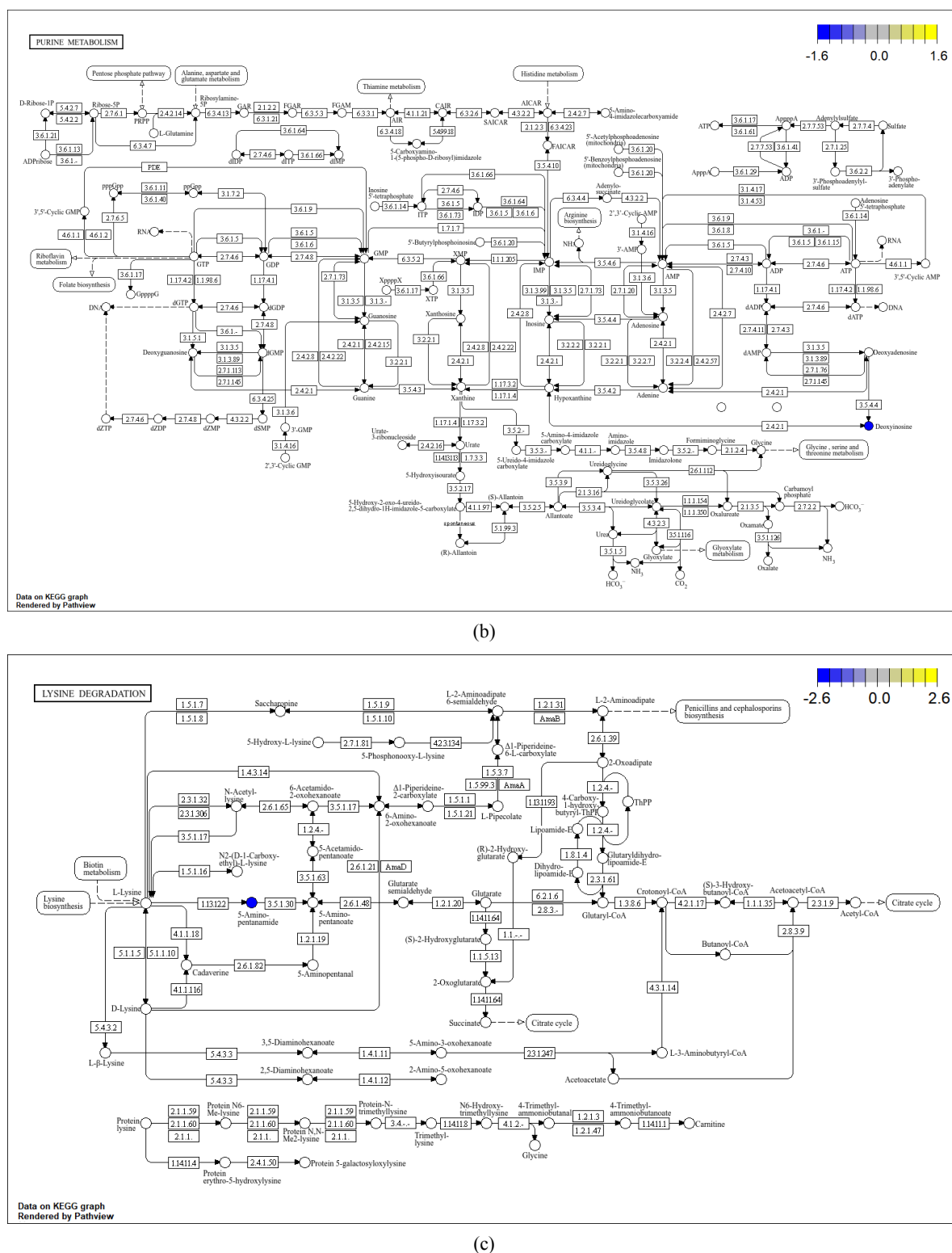
| 给药组       | 差异代谢物            | 分子式                                                           | FC    | P        | VIP   |
|-----------|------------------|---------------------------------------------------------------|-------|----------|-------|
| HSPP      | Taurocholic Acid | C <sub>26</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>7</sub> S             | 5.996 | 0.000056 | 1.663 |
| LP        | Deoxyinosine     | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 6.256 | 0.000074 | 1.336 |
| HSPP + LP | Lysine           | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 5.999 | 0.000066 | 1.225 |

3.4. 通路分析



(a)





**Figure 3.** (a) Polysaccharides specifically regulate the bile acid synthesis pathway; (b) *Lactobacillus plantarum* (LP) precisely downregulates the purine metabolism pathway; (c) Combined administration of *sunflower pith polysaccharide* (HSPP) and *Lactobacillus plantarum* (LP) specifically downregulates the lysine degradation pathway

**图 3.** (a) 多糖通过特异性调控胆汁酸合成通路; (b) 乳酸菌(LP)通过精准下调嘌呤代谢通路; (c) 向日葵茎髓多糖(HSPP)与植物乳酸杆菌(LP)联合给药通过特异性下调赖氨酸降解通路



基于图 3(a)的分析,本研究阐明多糖通过特异性调控初级胆汁酸合成通路(尤其侧重于结合阶段),促进胆固醇随胆汁排泄并优化胆汁酸池组成,从而改善脂代谢紊乱;其机制涉及上调牛磺胆酸等亲水性结合型胆汁酸的合成,并选择性促进胆酸(CA)的结合过程,以增强脂肪乳化吸收、减少游离胆汁酸对肠道的刺激。该过程同时通过激活 FXR 等胆汁酸信号受体,协调肝脏与肠道的代谢稳态。此外,多糖对胆汁酸组成的调控可间接影响肠道菌群结构:结合型胆汁酸在肠道内经菌群胆盐水解酶(BSH)水解及转化,形成“多糖-胆汁酸-肠道菌群”互作网络,共同发挥代谢保护作用[8]。

基于图 3(b)的分析,本研究揭示乳酸菌(LP)通过精准下调嘌呤代谢通路中的脱氧肌苷(Deoxyinosine)水平,发挥靶向性代谢调节作用。该调控的核心价值在于:通过减少脱氧肌苷的异常积累,有助于维持脱氧核苷酸稳态,从而降低 DNA 复制错误风险、保护基因组稳定性;同时,校正脱氧肌苷水平可缓解与之伴随的氧化应激与炎症反应,改善局部组织微环境。值得强调的是,LP 的作用具有高度选择性,仅聚焦于脱氧肌苷这一分支,而未显著干扰嘌呤代谢的主流能量供应(ATP/AMP/GMP 等)及基础核苷酸合成通路,体现了其作用机制的精准性与低副作用风险。此外,嘌呤代谢与免疫细胞活化及肠道屏障功能密切相关,LP 对脱氧肌苷的调控可能进一步间接调节免疫细胞功能并改善肠道黏膜的代谢稳态[9]。

基于图 3(c)的解析,本研究揭示向日葵茎髓多糖(HSPP)与植物乳酸杆菌(LP)联合给药通过特异性下调赖氨酸降解通路中的关键中间代谢物——5-氨基戊酰胺,精准抑制了赖氨酸向多胺代谢的分流。该调控的核心机制在于:5-氨基戊酰胺作为多胺(如腐胺、精胺)合成的前体,其水平下调直接减少了促炎、促增殖的多胺生成,从而发挥抗炎与抑制异常增殖的生物学效应。与此同时,被抑制的分流使得更多赖氨酸得以进入主流降解途径,转化为乙酰辅酶 A 并进入三羧酸循环,从而增强能量代谢效率、改善机体代谢稳态。这一作用体现了联合给药的协同优势:HSPP 与 LP 通过多糖的代谢调节与活性肽的酶抑制作用,实现了对多胺代谢分支的特异性靶向抑制,且不影响赖氨酸的基础代谢功能,为代谢-炎症性疾病的干预提供了精准策略[10]。

## 4. 结论

基于 HPLC-MS 技术,系统分析各给药组小鼠粪便样本代谢谱,探究 HSPP 联合 LP 抗肠癌肝转移活性的物质基础。HSPP + LP 联合给药在赖氨酸降解通路中的核心特征是:特异性显著下调 5-氨基戊酰胺水平,抑制赖氨酸向多胺代谢的分流,同时保留其基础能量代谢功能。这一调控的核心意义在于抑制促炎/促增殖的多胺生成,同时优化赖氨酸的代谢流向,改善机体的炎症与代谢稳态。但其具体作用机制仍需深入解析,后续拟聚焦作用机理及靶点验证研究。

## 声 明

所有动物实验均按照东北林业大学国家生物资源生态利用工程实验室机构动物护理和使用委员会批准的方案(方案编号:NEFU-20220901)进行。所有程序均符合英国修订的《1986 年动物(科学程序)法案》和欧洲的 2010/63/EU 指令。

## 基金项目

黑龙江省自然科学基金(项目编号:H2018001)。

## 参考文献

- [1] 林亚杰,李东东,陈蕾,等.中医药调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌的研究进展[J].药物评价研究,2026,49(3):1042-1057.
- [2] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会,熊斌,王锡山,等.结直肠癌腹膜转移诊治专家共识(2025 版)[J].中华胃

- 肠外科杂志, 2025, 28(5): 441-449.
- [3] Torky, A.S., El-Moslemany, R.M., Helmy, M.W. and El-Massik, M.A. (2026) Repurposing the Antidepressant Sertraline for Colorectal Cancer: Lactoferrin-Functionalized TPGS-Enhanced Nanostructured Lipid Carriers in Colon-Targeted Polymeric Beads. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **119**, Article 108185. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2026.108185>
- [4] 王志强, 马丽娟, 周海静, 等. 益生菌抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(6): 636-641.
- [5] Meng, Q., Tan, X., Wu, B., Zhang, S., Zu, Y. and Jiang, S. (2024) Polysaccharide of Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Stalk Pith Inhibits Cancer Proliferation and Metastases via TNF- $\alpha$  Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **272**, Article 132873. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132873>
- [6] 张思艳. 植物乳杆菌联合巴氯芬协同抑制肠癌肝转移的活性与机制研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2024.
- [7] 孟奇. 向日葵茎髓多糖联合瘤内生沼泽红假单胞菌抗肠癌肝转移研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2025.
- [8] 彭诗涛, 刘振丽, 王淳, 等. 基于初级胆汁酸合成探讨乳香醋炙对溃疡性结肠炎的增效机制[J]. 中草药, 2022, 53(1): 107-116.
- [9] 刘航. 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 与 Wnt 信号通路中相关蛋白在结直肠癌中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [10] Fox, D.J., Reckless, J., Warren, S.G. and Grainger, D.J. (2001) Design, Synthesis, and Preliminary Pharmacological Evaluation of *N*-Acyl-3-Aminoglutaramides as Broad-Spectrum Chemokine Inhibitors *in Vitro* and Anti-Inflammatory Agents *in Vivo*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 360-370. <https://doi.org/10.1021/jm010984i>