

肠道菌群介导的炎癌转化及肠癌发生中STAT3作用机制的探讨

孟启明, 卢言琪*, 陈玉英, 黎斌怡

深圳市宝安纯中医治疗医院肿瘤科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年11月5日; 录用日期: 2025年12月3日; 发布日期: 2025年12月15日

摘 要

结直肠癌(CRC)是全球发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤, 肠道菌群失调和慢性肠道炎症是肠癌发生的关键因素, 二者因“炎癌转化”这个核心病理过程紧密联系, 信号转导与转录激活因子3 (STAT3)是细胞里的关键信号之一, 在免疫调节、细胞生长、死亡和炎症反应中起到关键性作用, 本文主要从代谢产物、炎症通路, 探讨肠道菌群在STAT3活化中的调控作用, 探讨STAT3在菌群失调引起的肠道炎症、炎癌转化和肠癌发生发展中的分子机制, 还展望靶向STAT3和调控肠道菌群结合的肠癌防治新方法, 给肠癌的基础研究和临床干预提供新论点。

关键词

STAT3, 肠道菌群, 炎癌转化, 结直肠癌, 肠道炎症, 信号通路

Exploration of the Mechanism of STAT3 in Intestinal Flora-Mediated Inflammation-Cancer Transformation and Colorectal Cancer Onset

Qiming Meng, Yanqi Lu*, Yuying Chen, Binyi Li

Department of Oncology, Shenzhen Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: November 5, 2025; accepted: December 3, 2025; published: December 15, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孟启明, 卢言琪, 陈玉英, 黎斌怡. 肠道菌群介导的炎癌转化及肠癌发生中 STAT3 作用机制的探讨[J]. 中医学, 2025, 14(12): 5464-5469. DOI: 10.12677/tcm.2025.1412785

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor with high incidence and mortality rates worldwide. Intestinal flora dysbiosis and chronic intestinal inflammation are key factors in the development of colorectal cancer, and the two are closely linked through the core pathological process of “inflammation-cancer transformation”. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) is one of the key signaling molecules in cells and plays a crucial role in immune regulation, cell growth, cell death, and inflammatory responses. This article mainly discusses the regulatory role of intestinal flora in STAT3 activation from the perspectives of metabolites and inflammatory pathways, explores the molecular mechanisms of STAT3 in intestinal inflammation, inflammation-cancer transformation and the occurrence and development of colorectal cancer induced by flora imbalance, and prospects new methods for the prevention and treatment of colorectal cancer combining targeted STAT3 and intestinal flora regulation, so as to provide new arguments for the basic research and clinical intervention of colorectal cancer.

Keywords

Signal Transducer and Activator of Transcription 3, Intestinal Flora/Gut Microbiota, Inflammation-Cancer Transformation, Colorectal Cancer, Intestinal Inflammation, Signaling Pathway

Copyright © 2025 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

肠道是人体最大的微生态系统和免疫器官，由数万亿个微生物组成肠道菌群，肠道菌群主要分为有益菌、有害菌和中性菌。有益菌包括双歧杆菌、乳酸杆菌等，可抑制致病菌，分解有毒、有害物质等；有害菌数量一旦失控，可引发多种疾病，产生致癌物等，或影响免疫系统功能；中性菌，即具有双重作用，如大肠杆菌、肠球菌等，正常情况下对健康有益，一旦增殖失控，可引起疾病。这些菌群可帮忙进行营养代谢、免疫发育还有黏膜屏障维护，肠道菌群失调(dysbiosis)是炎症性肠病(IBD)如溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)发生的重要诱因，还会持续“炎癌转化”过程，让结直肠癌(CRC)的发病风险变得更高。

信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) [1]是 JAK-STAT 信号通路的关键下游分子，细胞因子(像 IL-6、IL-10)和生长因子刺激后激活，活化的 STAT3 进入细胞核，调控下游一系列与细胞增殖、抗凋亡、血管生成及免疫抑制相关基因的表达，在肠道里，STAT3 的异常持续活化和肠道炎症的发生、发展及癌变转化关系密切。

最近研究显示[2]，肠道菌群和 STAT3 之间有相互调控的关系，共同组成肠道微环境影响炎癌转化过程，重点总结肠道菌群调控 STAT3 活化的途径，STAT3 在菌群驱动的炎癌转化和肠癌发生中的核心作用，探讨可能的靶向治疗方向。

结直肠癌中医属于“肠覃”“积聚”“锁肛痔”等范畴[3]，其病因多由机体阴阳失调、正气虚弱导致湿热、火毒、瘀血积聚，病位与脾、肾、肝密切相关，近年来中药治疗肠癌取得了很好疗效，其具体作用机制尚未明确。现代研究表明[4]，中药中多种生物活性物质如皂苷、黄酮、生物碱等可显著抑制炎症，抑制肿瘤细胞增殖和生长。

2. 肠道菌群对 STAT3 信号通路的调控机制

肠道菌群主要是靠其产生的代谢产物、细胞壁成分、诱导产生的炎症因子，直接或间接调控 STAT3 的活化状态。

2.1. 通过代谢产物调控 STAT3

1) 有害代谢产物的促活化作用

肠道菌群失调时，有害细菌如大肠杆菌、拟杆菌变多，其代谢产物发生变化，以次级胆汁酸[5]为例，如脱氧胆酸 DCA 这类物质在肠道里堆积，会引发活性氧也就是 ROS 生成，激活 EGFR-JAK-STAT3 这条信号通路，具核梭杆菌可产生脂多糖也就是 LPS 和荚膜多糖(FadA)，能激活 TLR4/NF- κ B 通路，促使 IL-6 这类细胞因子释放出来，激活 STAT3。

2) 有益代谢产物的抑制作用

有益菌[2] (如双歧杆菌、乳酸菌)发酵膳食纤维后产生的短链脂肪酸(SCFAs，特别是丁酸)具有抗炎和潜在的抑癌作用，丁酸可抑制 JAK 激酶活性或上调 SOCS3 (STAT3 的负反馈调节因子)的表达，抑制 STAT3 的磷酸化和活化，SCFAs 还可激活 G 蛋白偶联受体(GPR41/43)来调节免疫细胞的功能，间接影响 STAT3 信号。

2.2. 通过炎症通路间接激活 STAT3

肠道菌群失调损伤肠道黏膜屏障，菌群和其产物移位，激活固有免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)，这些细胞放出很多促炎细胞因子[6]，如 IL-6、IL-11、IL-23，这些细胞因子在肠道上皮细胞或免疫细胞表面的受体上结合，开启 JAK-STAT3 信号级联反应，让 STAT3 的酪氨酸磷酸化(p-STAT3)移到细胞核里，开启下游基因转录。

2.3. 通过调节肠道免疫细胞影响 STAT3

肠道菌群直接影响免疫细胞的分化和功能，例如，菌群失调的情况[7]，Th17 细胞的分化被促进，其分泌的 IL-17 激活 STAT3，加剧肠道炎症，有益菌促进调节性 T 细胞(Tregs)的分化，Tregs 分泌的 IL-10 激活 STAT3，IL-10-STAT3 [4]通路发挥抗炎和免疫抑制作用，维持肠道稳态。

3. STAT3 在肠道菌群驱动的炎症转化中的核心作用

3.1. 促进慢性肠道炎症

STAT3 是肠道炎症发生的重要因素之一，在菌群失调引起的肠道炎症里，活化的 STAT3 [5]在肠道上皮细胞和免疫细胞里都有很多，它让促炎细胞因子(IL-6, TNF- α)、趋化因子(CXCL1, CXCL8)及炎症介质(COX-2, iNOS)的表达变多，让炎症信号更强，形成“细胞因子风暴”，让慢性炎症一直存在还越来越重，为后来的癌变准备了必要条件。

3.2. 驱动细胞异常增殖与抑制凋亡

STAT3 信号转导途径的异常在结直肠癌的发生、发展中十分重要，活化的 STAT3 能诱导[8] Bcl-2、Bcl-xL 等的表达，促使肿瘤细胞增殖和淋巴结转移，肠道菌群失调时，肠上皮细胞异常增生，形成腺瘤性息肉等癌前病变。结肠癌发展多遵循腺瘤-癌的途径，从腺瘤发展到癌通常需要 5~10 年，腺瘤性息肉作为癌前病变，如果早期诊断、治疗，可防止转化为肠癌，降低肠癌发生率。

3.3. 调控肠道干细胞功能与可塑性

肠道干细胞(ISCs)在维持正常肠道上皮结构、修复肠道损伤以及肠道肿瘤发生过程中发挥重要作用，

为早期癌症发生的主要原因,其中与结直肠癌最为相关的有 Wnt 和 TGF- β 信号通路。研究发现[9],STAT3 变活跃能促进肠道干细胞自我更新、增殖,抑制分化,菌群失调和代谢产物可能激活 STAT3,扰乱肠道干细胞正常状态,导致异常扩增,增加癌变风险。

3.4. 促进血管生成与肿瘤侵袭转移

STAT3 [1]可使 VEGF (血管内皮生长因子)这类基因更活跃,促使肿瘤长出新血管,可改善肿瘤生长微环境,STAT3 还可以使基质金属蛋白酶(MMPs)更活跃,分解细胞外基质,导致肿瘤细胞更容易侵犯周围和转移到其他地方。

4. STAT3 与特定肠道菌群在肠癌中的关联研究

4.1. 具核梭杆菌(*Fusobacterium Nucleatum*)

具核梭杆菌是 CRC 组织里富集的一种关键致病菌,研究表明[5],这种细菌靠 FadA 黏附因子和肠上皮细胞的 E-钙粘蛋白结合,激活 β -catenin 和 NF- κ B 通路,促进 IL-6 分泌,激活 STAT3,活化的 STAT3 能促进肿瘤细胞增殖,还招募肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和调节性 T 细胞(Tregs),抑制抗肿瘤免疫,形成免疫抑制性微环境,加速肿瘤进展。

4.2. 产肠毒素大肠杆菌(ETEC)

ETEC 感染肠道后与肠上皮细胞受体结合,通过信号转导宿主细胞的蛋白磷酸化等作用,可使大量毒素释放到肠腔,超出肠道免疫调节能力,同时细胞会释放多种炎症因子,导致肠道黏膜组织损伤、脱落、糜烂,严重影响肠道免疫功能。某些产肠毒素的大肠杆菌菌株[4] (如产 colibactin 毒素的菌株)和肠癌发病风险升高有关,这些菌株会导致肠道上皮细胞 DNA 损伤 LPS-TLR4 通路让炎症反应活跃让 IL-6/JAK/STAT3 通路一直保持活化状态加快炎症变成癌症的过程。

4.3. 有益菌群的拮抗作用

乳酸菌是指一群利用可发酵碳水化合物产生大量乳酸的细菌,乳酸菌菌及有效成分(肽聚糖、脂磷壁酸、DNA)具有抗肿瘤作用,且副作用极小。双歧杆菌、乳酸菌[2]等有益菌产生短链脂肪酸(SCFAs)等代谢产物,能抑制 STAT3 的过度活化,补充益生菌能让结肠炎模型小鼠肠道组织中 p-STAT3 的水平下降,减轻炎症反应,抑制息肉的形成和生长,调节肠道菌群来靶向 STAT3 可能是预防和治疗 CRC 的有效策略。

5. 靶向 STAT3 与肠道菌群的肠癌防治策略

靶向 STAT3 信号通路和调控肠道菌群这两个方向是肠癌防治研究热点。

5.1. STAT3 抑制剂

开发 STAT3 抑制剂是癌症治疗的重要方向,这类抑制剂包括 STAT3 磷酸化的 JAK 抑制剂(如托珠单抗)、靶向 STAT3 SH2 结构域的小分子抑制剂(如 Stattic、WP1066)、抑制 STAT3-DNA 结合的寡核苷酸及中药单体活性成分等,目前研究显示[1],STAT3 抑制剂能抑制 CRC 细胞增殖和肿瘤生长,可增强化疗药物的敏感性。中药单体[10]因活性成分单一、药效指标明确、作用机制清晰等优势,越来越多的中药单体应用在 CRC 研究中,如姜黄素、没食子酸等;多酚类没食子酸能够增加 HCR-116 和 Caco-2 细胞中活性氧的表达,下调 p-JAK2、STAT3,干扰细胞内 JAK/STAT 信号通路的转运。峨参提取物[11]通过 STAT3 通路抑制结肠癌炎症微环境,抗结肠癌细胞增殖,且能有效地抑制结肠癌中 STAT3 的异常活化,

抑制炎症转化。

5.2. 调节肠道菌群

益生菌与益生元：吃特定的益生菌[12] (如双歧杆菌三联活菌、乳酸菌)或益生元(如菊粉、低聚果糖)能调整肠道里菌群的情况，让有益菌变多，有害菌比例减少，减少 STAT3 的异常激活。高膳食纤维、低脂、低蛋白饮食能让有益菌变多，产生 SCFAs，可抑制 STAT3，减轻肠道炎症。

粪菌移植(FMT)：把健康捐赠者的肠道菌群转到患者身体里，能重新调整好患者肠道微生态，研究表明[13]，FMT 或许调节 STAT3 相关的免疫炎症反应，为 CRC 治疗提供新的辅助方法。粪菌移植可通过改变小鼠肠道菌群来减少短链脂肪酸(SCFA)，SCFA 通过增加体内产 SCFA 菌群丰度及 SCFA 含量，抑制甚至逆转肿瘤，为抗肿瘤的关键调节因子。

5.3. 联合策略

STAT3 抑制剂和菌群调节剂[14] (益生菌、益生元或 FMT)联合使用可能产生协同效应，调节菌群改善肿瘤微环境，降低 STAT3 活化水平，结合 STAT3 抑制剂，提高治疗效果，减少副作用。

6. 结论与展望

肠道菌群失调可多种途径激活 STAT3 信号通路，活化的 STAT3 驱动慢性炎症、促进细胞异常增殖、抑制凋亡等机制，在炎症转化和肠癌发生发展中起到关键作用，特定致病菌(如具核梭杆菌)与 STAT3 的相互作用加剧了这一病理过程，有益菌抑制 STAT3 活化发挥保护作用。

阐明肠道菌群-STAT3-炎症转化轴的分子机制，为肠癌防治提供新的思路，未来研究要进一步探索不同菌群调控 STAT3 的特异性分子靶点，开发更精准的 STAT3 抑制剂和菌群干预策略，靶向这一关键轴，有望实现肠癌早期预警，降低肠癌发病率和死亡率。

基金项目

深圳市宝安区中医药临床研究专项立项项目(项目编号 2023ZYJLCZX-29)；深圳市宝安区医疗卫生科研项目(项目编号 2023JD117)。

参考文献

- [1] 邓成念, 刘模荣. CaMK II 在结直肠癌相关信号通路激活中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(28): 97-100.
- [2] 金梁, 李慧杰, 王信, 齐元富. 肠道菌群与结直肠癌发生及中医药调节作用的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3412-3415.
- [3] 宁春晖, 闫蕴孜, 吴娜, 孙凌云, 杨宇飞. 基于肠道菌群探讨结直肠癌从脾肾论治的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 107-111.
- [4] 梁晓晖, 石海莲, 吴晓俊. 糖代谢重编程与“炎-癌转化”及抗炎中药靶向肿瘤糖代谢抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(11): 859-867.
- [5] 贾哲, 吴晓滨. 肠道微生物群在肿瘤中的作用和机制研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2): 160-165.
- [6] 刘毅, 杜航, 杨远, 唐景玲, 甄运寰. 肠道菌群对结直肠癌发生的研究状况[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(1): 148-152.
- [7] 黄鑫源, 张澍田. 菌群代谢物在结直肠癌转移中作用及机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 760-763.
- [8] 石仁芳, 李云千, 林中, 等. 癌基因 STAT3 与结直肠腺瘤性息肉关系的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2010(6): 833-835.
- [9] 王丽佳, 肖芳. JAK/STAT 通路调节肠道干细胞在肠道炎症中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2023.

-
- [10] 白姣姣, 阿利亚·依拉木, 阿布都艾则孜·艾尔肯, 木巴拉克·伊明江. 中药复方及单体治疗结肠癌药效与机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 246-252.
 - [11] 徐艺箐. 峨参提取物通过 STAT3 通路抑制结肠癌炎性微环境的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西南交通大学, 2019.
 - [12] 杜小东, 罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2): 193-196.
 - [13] 刘利军, 张晓桐, 靳奇文, 刘飞, 谢水琪, 孟祥晨. 益生菌对结直肠癌的改善作用与机制的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(21): 405-413.
 - [14] 许广伟, 魏丽娟. 肠道菌群及代谢产物在结直肠癌中作用的研究进展[J]. 癌症进展, 2025, 23(7): 752-756.