

肠道菌群代谢物丁酸盐通过组蛋白去乙酰化酶抑制调控结肠癌免疫微环境的机制与研究进展综述

曾令翰¹, 钟岳霖¹, 杨通艳², 欧展瑜¹

¹广西医科大学肿瘤医学院, 广西 南宁

²桂林医科大学第二临床医学院, 广西 桂林

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月27日

摘要

结肠癌作为全球高发恶性肿瘤, 其发生发展与肠道菌群失调密切相关。丁酸盐作为肠道菌群发酵膳食纤维产生的主要短链脂肪酸, 在维持肠道稳态和抑制结肠癌进展中发挥关键作用。近年来研究揭示, 丁酸盐通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 调控免疫细胞功能及肿瘤微环境, 从而影响结肠癌的免疫逃逸与抗肿瘤免疫应答。然而, 现有研究多聚焦于单一细胞类型或信号通路, 缺乏对丁酸盐调控结肠癌免疫微环境整体机制的整合性分析。基于此, 文章系统综述了丁酸盐的代谢来源、组蛋白去乙酰化酶抑制机制及其对结肠癌免疫微环境中T细胞、巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞的调控作用, 并探讨了基于丁酸盐的免疫治疗策略及未来研究方向, 旨在为结肠癌的精准治疗提供理论依据。

关键词

丁酸盐, 组蛋白去乙酰化酶抑制, 结肠癌, 免疫微环境, 肠道菌群, 免疫治疗

Review on Mechanism and Research Progress of Gut Microbiota Metabolite Butyrate Regulating Colorectal Cancer Immune Microenvironment via Histone Deacetylase Inhibition

Linghan Zeng¹, Yuelin Zhong¹, Tongyan Yang², Zhanyu Ou¹

¹School of Oncology, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

²Second Clinical Medical College, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

文章引用: 曾令翰, 钟岳霖, 杨通艳, 欧展瑜. 肠道菌群代谢物丁酸盐通过组蛋白去乙酰化酶抑制调控结肠癌免疫微环境的机制与研究进展综述[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(3): 232-244. DOI: 10.12677/wjcr.2026.163024

Received: June 23, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 27, 2026

Abstract

Colorectal cancer is a highly prevalent malignant tumor worldwide, and its occurrence and progression are closely associated with gut microbiota dysbiosis. Butyrate, a major short-chain fatty acid produced by gut microbiota fermenting dietary fiber, plays a vital role in maintaining intestinal homeostasis and restraining colorectal cancer development. Recent studies have demonstrated that butyrate modulates immune cell functions and tumor microenvironment by inhibiting histone deacetylase activity, thereby regulating tumor immune escape and anti-tumor immune responses in colorectal cancer. Nevertheless, most current research focuses on individual cell types or signaling pathways, lacking a comprehensive analysis of the overall mechanism underlying butyrate-mediated regulation of the colorectal cancer immune microenvironment. This paper systematically reviews the metabolic origin of butyrate, its histone deacetylase inhibitory effect, as well as its regulatory impacts on multiple immune cells, including T cells, macrophages, and dendritic cells within the colorectal cancer immune microenvironment. It also discusses butyrate-based immunotherapeutic strategies and future research prospects, aiming to provide theoretical references for the precise treatment of colorectal cancer.

Keywords

Butyrate, Histone Deacetylase Inhibition, Colorectal Cancer, Immune Microenvironment, Gut Microbiota, Immunotherapy

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

结肠癌的发病机制涉及多种因素和多个阶段，肠道菌群及其代谢产物在其中具有显著影响。菌群发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸尤以丁酸盐为主，可为肠上皮细胞供能，还能经表观遗传调控宿主基因表达与免疫功能。研究证实，丁酸盐在结直肠癌预防及辅助治疗中产生关键作用[1]。因此，本文系统综述了丁酸盐通过抑制组蛋白去乙酰化酶调控结肠癌免疫微环境的机制与研究进展，并系统阐释其对结肠癌发展的多重调控作用，及其依托表观遗传机制重塑肿瘤免疫微环境的潜能。

丁酸盐是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的天然抑制剂，可通过抑制 HDAC 活性、提升组蛋白乙酰化水平，调控基因转录。该机制不仅影响结肠癌细胞增殖、凋亡与分化，其对肿瘤免疫微环境的调控作用近年来也备受关注。研究表明，丁酸钠可剂量依赖性地抑制 HCT-116 细胞活性，通过调控凋亡及细胞周期相关基因的表达诱导细胞凋亡[2]；亦可重启周期抑制因子的表达，抑制肿瘤细胞增殖凋亡[3]。此外，丁酸盐还能促使 Caco-2 细胞分化，改变细胞能量代谢模式[4]。这些发现共同阐明了丁酸盐依托 HDAC 抑制作用调控结肠癌细胞生理行为的分子机理。

肿瘤免疫微环境包含各类免疫、基质细胞及细胞因子，免疫抑制状态会造成结肠癌免疫逃逸与治疗耐药。丁酸盐可通过抑制 HDAC 重塑免疫微环境，提升抗肿瘤免疫，成为免疫治疗新靶点。动物实验显示，丁酸钠可调节肠道菌群结构，下调调节性 T 细胞占比，提升 NKT、Th17 细胞水平，抑制肿瘤肝转移[5]；还可阻断 HDAC/TLR4/MyD88 通路，抑制 M2 型巨噬细胞极化，减少 PD-L1 阳性巨噬细胞浸润，阻

滞肿瘤进展[6]。具核梭杆菌生成的丁酸，能抑制 CD8⁺ T 细胞内的 HDAC3/8，调控基因乙酰化修饰，下调 PD-1 表达，减轻 T 细胞耗竭，增强免疫疗效[7]。综上，丁酸盐借助 HDAC 调控免疫细胞功能，有效强化结肠癌抗肿瘤免疫反应。

本文将围绕丁酸盐的代谢与功能、HDAC 抑制的分子机制、对结肠癌免疫微环境中关键免疫细胞的调控作用，以及相关治疗策略和研究进展进行系统综述，以期深入理解丁酸盐的抗肿瘤免疫机制和开发新型免疫疗法提供参考。

2. 丁酸盐的代谢来源与生物学功能

2.1. 肠道菌群产丁酸盐的代谢途径

丁酸盐是一种短链脂肪酸，主要由肠道中的特定厌氧菌通过发酵未消化的膳食纤维(如抗性淀粉、菊粉、果胶等)产生。这些产丁酸盐的细菌主要包括梭菌属、真杆菌属和罗斯氏菌属等[1]。在结肠中，膳食纤维的发酵过程涉及两条主要的代谢途径：乙酰辅酶 A 途径和丁酰辅酶 A 途径。其中，丁酰辅酶 A 途径是丁酸盐生物合成的主要途径，涉及磷酸转丁酰酶和丁酸激酶等一系列关键酶，它们共同催化丁酰辅酶 A 向丁酸盐的最终转化[8]。肠道菌群的组成、膳食纤维的类型以及宿主的生理状态(如炎症、抗生素使用)均会显著影响丁酸盐的产量。例如，具核梭杆菌的丰度增加会抑制产丁酸盐细菌的生长，从而降低肠道中丁酸的含量，进而促进结直肠癌的发生和发展[9]。因此，维持健康的肠道菌群结构和充足的膳食纤维摄入对于保证丁酸盐的稳定产生至关重要。

2.2. 丁酸盐在肠道中的吸收与分布

丁酸盐在结肠腔内的浓度通常较高，可达 10~20 mM，但其在血浆中的浓度较低，仅为微摩尔级，这提示丁酸盐主要在结肠局部发挥其生物学效应[2]。丁酸盐在结肠中被肠上皮细胞通过两种主要的转运蛋白主动吸收：单羧酸转运蛋白 1 (MCT1) 和钠偶联单羧酸转运蛋白 1 (SMCT1) [1]。被吸收的丁酸盐中，大部分在结肠上皮细胞内优先作为能量底物，通过 β -氧化过程产生 ATP，为肠上皮细胞提供能量，从而维持肠道屏障的完整性和功能[4]。未被结肠上皮细胞利用的丁酸盐则通过门静脉循环进入肝脏，在肝脏中进行代谢，只有极少量的丁酸盐能够进入体循环[1]。这种吸收和分布模式决定了丁酸盐在肠道局部，尤其是结肠部位，具有最为显著和直接的生理作用。

2.3. 丁酸盐对肠道稳态的维持作用

丁酸盐在维持肠道稳态中扮演着至关重要的角色，其作用机制是多方面的。首先，丁酸盐能够促进肠上皮细胞的增殖和分化，并通过增强紧密连接蛋白的表达来维护肠道屏障的完整性，从而有效防止肠道细菌及其毒素的易位[1]。其次，丁酸盐具有显著的抗炎作用，它可以通过抑制 NF- κ B 信号通路来减轻肠道炎症反应，同时还能促进调节性 T 细胞(Treg)的分化，从而维持肠道免疫稳态[10]。此外，丁酸盐还能通过调节肠道菌群结构，促进有益菌(如乳酸杆菌和产丁酸菌)的生长，同时抑制致病菌(如大肠杆菌和产气荚膜梭菌)的定植，从而形成一个有利于肠道健康的良性循环[8]。这些作用共同确保了肠道环境的稳定，对于预防和缓解肠道炎症及相关疾病具有重要意义。

3. 丁酸盐抑制组蛋白去乙酰化酶的分子机制

3.1. HDAC 的分类与功能

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一类在表观遗传调控中起关键作用的酶，根据其序列同源性和结构域特征，可分为：I 类(HDAC1、2、3、8)、II 类(HDAC4、5、6、7、9、10)、III 类(SIRT1-7)和 IV 类(HDAC11)。

HDAC 的核心功能是去除组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基团,使带正电荷的赖氨酸与带负电荷的 DNA 骨架紧密结合,导致染色质浓缩,从而抑制基因转录[11]。在结肠癌中,HDAC 的过度表达与肿瘤的增殖、转移和免疫逃逸密切相关,因此,抑制 HDAC 活性已成为一种重要的抗肿瘤治疗策略[12]。

3.2. 丁酸盐作为 HDAC 抑制剂的化学基础

丁酸盐是一种由肠道微生物发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸,其作为 HDAC 抑制剂的化学基础在于其羧基基团能够与 HDAC 活性位点中的锌离子(Zn^{2+})螯合,从而竞争性地抑制 HDAC 的催化活性[11]。研究表明,丁酸盐对 I 类 HDAC (尤其是 HDAC1 和 HDAC3)的抑制活性较强,而对 II 类 HDAC 的抑制则相对较弱,这种选择性可能与其分子结构和结合亲和力有关[13] [14]。与合成 HDAC 抑制剂(如伏立诺他、罗米地辛)相比,丁酸盐的抑制活性较低,其半数抑制浓度(IC50)通常在毫摩尔级别[11]。然而,由于丁酸盐在结肠腔内的局部浓度可达到毫摩尔水平,因此仍能发挥显著的生物学效应,如抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡[15]。

3.3. 丁酸盐抑制 HDAC 后的表观遗传调控效应

丁酸盐通过抑制 HDAC 活性,导致组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平显著升高,尤其是在 H3K9、H3K27 和 H4K16 等位点的乙酰化增加,从而开放染色质结构,促进基因转录[11] [16]。这种表观遗传调控效应能够激活一系列抑癌基因的表达,例如 p21、Bax 和 Fas,同时抑制原癌基因如 c-Myc 和 Cyclin D1 的转录,进而抑制结肠癌细胞的增殖并诱导其凋亡[11]。此外,丁酸盐还能通过 HDAC 抑制调控免疫相关基因的表达,包括主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I)、共刺激分子和细胞因子,从而影响肿瘤免疫微环境。丁酸盐处理可上调结肠癌细胞中 MHC-I 和抗原加工呈递相关基因的表达,增强 CD8⁺ T 细胞的活化[17]。

4. 丁酸盐调控结肠癌免疫微环境的细胞与分子机制

4.1. 丁酸盐对 T 细胞功能的重塑及其表观遗传与信号调控机制

丁酸盐作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,对肿瘤微环境中的 T 细胞具有双向调控作用,其效应主要通过表观遗传修饰和关键信号通路的协同调控实现。在生理状态下,丁酸盐通过抑制 HDAC 活性,提高 Foxp3 基因启动子区域的组蛋白乙酰化水平,促进初始 CD4⁺ T 细胞向调节性 T 细胞(Treg)分化,并增强其免疫抑制功能,这在维持肠道免疫稳态中具有重要作用,然而,在肿瘤背景下,丁酸盐展现出更为复杂且具有治疗潜力的效应。研究发现 HDAC 抑制剂如 CG-745 能够选择性抑制肿瘤微环境中 Treg 细胞的增殖,同时显著增强细胞毒性 T 细胞的增殖和效应功能[18]。这种选择性调控的分子基础在于,丁酸盐可通过抑制 STAT3 的去乙酰化,降低其磷酸化水平,从而阻断 IL-6/STAT3 介导的 Treg 细胞招募和扩增信号通路[19]。在结肠癌模型中,联合使用 HDAC 抑制剂和 IDO1 抑制剂能够显著减少肿瘤微环境中的 Treg 细胞数量,并促进 CD8⁺ T 细胞的浸润[20]。

丁酸盐对 T 细胞分化的调控还具有明显的浓度依赖性。低浓度丁酸盐更倾向于诱导免疫耐受,而高浓度则通过激活 mTOR 等信号通路,同时上调 IFN- γ 、颗粒酶 B 等效应分子基因启动子的 H3 和 H4 乙酰化水平,显著增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性和细胞因子分泌能力[21] [22]。这种双向调控特性使得丁酸盐能够在抑制免疫抑制性 T 细胞的同时,强力激活抗肿瘤效应 T 细胞,为肿瘤免疫治疗提供了独特的作用模式。

4.2. 丁酸盐对巨噬细胞极化的重编程及其分子机制

巨噬细胞在肿瘤微环境中可极化为具有抗肿瘤作用的 M1 型或促肿瘤作用的 M2 型,而丁酸盐通过其 HDAC 抑制活性,能够从表观遗传和信号通路多个层面有效调控巨噬细胞的极化状态。研究表明,HDAC 抑制剂 CG-745 能够显著抑制 M2 型巨噬细胞的极化[18]。在结肠癌模型中,联合纳米药物 NP-I/P

的治疗能够减少肿瘤相关巨噬细胞的浸润,表明 HDAC 抑制有助于逆转巨噬细胞的促肿瘤表型[19]。

丁酸盐调控巨噬细胞极化的核心分子机制涉及对 NF- κ B 和 STAT3 两大关键信号通路的双重抑制。一方面,丁酸盐通过影响 NF- κ B p65 亚基的乙酰化状态,抑制其核转位和转录活性,从而减少 M2 型巨噬细胞特征性趋化因子和细胞因子的产生[23] [24];另一方面,丁酸盐通过抑制 STAT3 的乙酰化修饰,阻断其介导的 M2 极化信号[19]。

与此同时,丁酸盐还能促进巨噬细胞向 M1 型极化,其机制包括提高 IL-12、TNF- α 等促炎细胞因子基因启动子的组蛋白乙酰化水平,增加这些因子的分泌,从而增强巨噬细胞的抗原呈递和抗肿瘤吞噬能力[25] [22]。此外,丁酸盐还能通过表观遗传机制直接下调巨噬细胞表面免疫检查点分子 PD-L1 的表达,进一步减轻肿瘤介导的免疫抑制[26] [27]。这些效应共同作用,使丁酸盐能够将肿瘤微环境中的巨噬细胞从促肿瘤的“帮凶”重塑为抗肿瘤的“战士”。

4.3. 丁酸盐对树突状细胞成熟与抗原呈递的增强及其分子机制

树突状细胞(DC)是连接先天免疫和适应性免疫的关键桥梁,而丁酸盐通过抑制 HDAC 活性,能够从多个层面显著增强 DC 的成熟和抗原呈递功能。研究发现,HDAC 抑制剂可以上调肿瘤细胞 MHC I 类和 II 类分子的表达,并增强抗原加工相关基因的转录,从而改善肿瘤抗原的呈递效率[28]。ChIP-seq 检测显示,丁酸盐处理后癌细胞中 H3K27ac 富集度显著上升,且富集区域大量包含免疫应答和抗原呈递相关的 MHC 基因家族[29]。在卵巢癌模型中,联合使用 DNMT 抑制剂和 HDAC6 抑制剂可进一步增加 MHC I 抗原呈递复合体的表达[30],这些变化直接促进了 DC 的成熟和抗原摄取、加工及呈递能力。

丁酸盐处理还能通过表观遗传调控促进 DC 分泌 IL-12 等 Th1 型细胞因子,同时抑制 IL-10 等免疫抑制因子的产生,从而创造一个有利于抗肿瘤免疫的微环境[29] [22]。此外,丁酸盐还能调节 DC 的迁移能力,促进其向肿瘤引流淋巴结归巢,从而更有效地激活肿瘤特异性的 T 细胞。而在结肠癌模型中, DNMT 和 HDAC 双重抑制剂 C02S 能够显著增加肿瘤微环境中成熟 DC 的浸润数量[31]。这些证据表明,丁酸盐能够通过表观遗传机制全面增强 DC 的功能,为激活强大的抗肿瘤 T 细胞反应奠定基础。

4.4. 丁酸盐对自然杀伤细胞与中性粒细胞的调节及其分子机制

丁酸盐对自然杀伤(NK)细胞和中性粒细胞等先天免疫细胞也具有重要的调节作用,其机制同样涉及 HDAC 抑制介导的表观遗传调控。NK 细胞是机体抗肿瘤免疫监视的关键效应细胞,HDAC 抑制剂 CG-745 可显著促进 NK 细胞的增殖[18];在妇科肿瘤中,HDAC 高表达会降低 NK 细胞的浸润和功能,而 HDAC 抑制剂 SAHA 可通过上调 Nkg7 等 NK 细胞功能相关基因的表达,增强 NK 细胞的细胞毒性和 IFN- γ 分泌能力[32] [22]。这些发现提示,丁酸盐可能通过抑制 HDAC 活性,直接激活 NK 细胞的抗肿瘤效应。

对于中性粒细胞,丁酸盐的调控作用主要体现在抑制其促肿瘤表型。肿瘤微环境中的中性粒细胞可释放胞外陷阱(NETs)助推肿瘤进展和转移,丁酸盐的 HDAC 抑制作用可调控中性粒细胞的活化状态。在前列腺癌模型中,HDAC 抑制剂 CN133 能显著减少与中性粒细胞关联紧密的多形核骨髓源性抑制细胞(PMN-MDSC)的浸润[33]。虽然目前关于丁酸盐直接调控中性粒细胞功能的直接证据较少,但以上论述表明,丁酸盐可通过表观遗传调控改变中性粒细胞的活化及炎症反应,间接影响肿瘤免疫微环境。综上,丁酸盐可通过调控先天免疫细胞,进一步强化机体的肿瘤免疫监视与清除能力。

4.5. 丁酸盐通过代谢 - 免疫串扰系统性调控肿瘤免疫微环境

除了直接的 HDAC 抑制作用外,丁酸盐还通过调控代谢 - 免疫串扰,系统性地影响结肠癌免疫微环境。首先,丁酸盐作为短链脂肪酸,可被结肠癌细胞和免疫细胞摄取,经 β -氧化生成乙酰辅酶 A,为组

蛋白和非组蛋白的乙酰化反应提供乙酰基供体，从而进一步强化其表观遗传调控效果，放大免疫相关基因的表达变化[34]。

其次，丁酸盐能够重塑免疫细胞的代谢程序，通过抑制 HDAC 活性，上调 CD8⁺ T 细胞中氧化磷酸化和脂肪酸氧化相关基因的表达，增强其代谢适应性和细胞存续能力，从而维持持久的抗肿瘤杀伤效能[6]。这种代谢重编程对于克服肿瘤微环境中的营养剥夺和免疫耗竭具有重要意义。

最后，丁酸盐还能通过调整肠道菌群结构，提升产丁酸有益菌的丰度，形成“菌群-丁酸盐-免疫”的正向调节循环，改变肠道内短链脂肪酸的整体配比[5]。依托这一菌群-代谢-免疫轴，丁酸盐能够实现机体免疫系统的系统性调控，为结肠癌的预防和免疫治疗提供了全新的思路和策略。

5. 丁酸盐调控结肠癌免疫微环境的争议性问题与未解之谜

5.1. “丁酸盐悖论”的分子机制与临床矛盾

“丁酸盐悖论”是该领域最核心的争议之一，其内涵为：丁酸盐是正常结肠上皮细胞的主要能量来源，具有维持肠道稳态、预防结肠癌发生的作用[1]；但在已形成的肿瘤微环境中，丁酸盐可能被肿瘤细胞代谢利用，反而促进肿瘤进展[35]。这一矛盾现象自 20 世纪 90 年代被提出以来，其分子机制至今尚未完全阐明。

目前主流的“代谢差异假说”认为，正常结肠上皮细胞与结肠癌细胞的代谢重编程差异是悖论产生的根本原因。正常肠上皮细胞以氧化磷酸化为主，可高效通过 β -氧化分解丁酸盐产生 ATP，丁酸盐在细胞内难以积累，因此主要发挥能量供给和肠道屏障保护作用；而结肠癌细胞存在典型的 Warburg 效应，糖酵解途径异常激活，线粒体 β -氧化功能受损，导致丁酸盐无法被快速代谢，在细胞内大量积累并发挥 HDAC 抑制效应，进而诱导肿瘤细胞凋亡和周期阻滞[36]。然而，最新研究发现，部分晚期结肠癌细胞可发生代谢表型转换，重新获得增强的 β -氧化能力，此时丁酸盐不仅不再发挥 HDAC 抑制作用，反而成为肿瘤细胞的优质能量底物，加速肿瘤增殖和转移[37]。这种肿瘤代谢表型的动态切换，从细胞代谢层面解释了丁酸盐作用的两面性，也为后续结合肿瘤分型、肠道菌群精准使用丁酸盐提供理论依据。

临床研究中的矛盾结果进一步加剧了这一争议。多项前瞻性队列研究证实，高膳食纤维摄入与结肠癌发病风险降低显著相关，其机制与肠道丁酸盐水平升高密切相关[37]。但在晚期结肠癌患者中，部分研究发现肿瘤组织内高丁酸盐水平与患者不良预后呈正相关，尤其是在存在具核梭杆菌感染的患者中，丁酸盐的促肿瘤效应更为明显。此外，丁酸盐对免疫细胞的双向调控作用也为悖论提供了新的解释维度：低浓度丁酸盐倾向于诱导 Treg 细胞分化，促进免疫耐受，可能加速肿瘤免疫逃逸；而高浓度丁酸盐则能增强效应 T 细胞功能，发挥抗肿瘤作用。这种浓度依赖性效应使得丁酸盐在肿瘤发展的不同阶段可能呈现完全相反的生物学作用[38]。综上，临床研究结论分歧、菌群干扰与浓度依赖的免疫调控特征共同构成丁酸盐悖论的重要外因，进一步完善了丁酸盐作用双向化的理论阐释。

5.2. 丁酸盐在不同癌症类型与免疫微环境背景下的差异化作用

5.2.1. 不同癌症类型中的作用异质性

丁酸盐的组织分布特性决定了其在消化系统肿瘤，尤其是结肠癌中的作用最为显著。由于丁酸盐在结肠腔内浓度可达 10~20 mM，而经肝脏代谢后血浆浓度仅为微摩尔级，因此其对肝外实体瘤的直接调控作用极为有限。即使在消化系统肿瘤内部，丁酸盐的作用也存在明显差异：在胃癌和食管癌中，由于胃酸和消化酶的破坏，口服丁酸盐难以到达病变部位，且上消化道菌群产丁酸盐能力较弱，因此丁酸盐的抗肿瘤效果远不如结肠癌[1]；而在肝癌中，丁酸盐经门静脉进入肝脏后被快速代谢，且肝癌细胞的 HDAC 表达谱与结肠癌细胞存在显著差异，导致丁酸盐的 HDAC 抑制效应大打折扣，部分研究甚至发现丁酸盐

可通过激活肝星状细胞促进肝纤维化和肝癌进展[36]。最终，丁酸盐独特的组织分布特征、器官代谢差异以及肿瘤细胞的表现遗传背景差异，共同决定了其抗肿瘤作用具有显著的消化道器官特异性，也是丁酸盐悖论在不同消化系统肿瘤中差异化表现的重要原因。

5.2.2. 宿主菌群与免疫微环境的个体差异

宿主肠道菌群组成的个体差异是导致丁酸盐疗效不一致的关键因素。具核梭杆菌、大肠杆菌等致病菌的富集不仅会抑制产丁酸盐细菌的生长，降低肠道丁酸盐水平，还会直接拮抗丁酸盐的免疫调控作用。例如，具核梭杆菌可通过激活 TLR4/MyD88 通路，抵消丁酸盐对 M2 型巨噬细胞极化的抑制效应[9]。同时，肿瘤微环境中免疫细胞的组成比例也会影响丁酸盐的作用：当肿瘤微环境中 Treg 细胞和 MDSC 占绝对优势时，丁酸盐促进 Treg 分化的效应会被放大，反而进一步加重免疫抑制[38]。菌群结构与瘤内免疫格局的异质性，是体外实验结果难以复刻于临床、丁酸盐药效波动的重要环境诱因。

5.3. 高浓度丁酸盐的潜在细胞毒性

5.3.1. 对正常肠上皮细胞的毒性作用

体外实验表明，当丁酸盐浓度超过 20 mM 时，不仅会诱导结肠癌细胞凋亡，也会显著损伤正常肠上皮细胞，导致细胞坏死和肠道屏障功能破坏。其毒性机制主要包括两个方面：一是过度抑制 HDAC 活性，导致正常细胞基因表达谱紊乱，影响细胞增殖、分化和凋亡的平衡；二是高浓度丁酸盐会增加细胞内活性氧(ROS)水平，引发氧化应激损伤，导致 DNA 双链断裂和基因突变[39]。在动物实验中，长期给予高剂量丁酸钠可导致小鼠结肠黏膜糜烂、炎症细胞浸润，甚至诱发溃疡性结肠炎样病变[40]。上述体外与动物毒理证据表明，过量丁酸盐存在明显肠道毒性，也为临床应用中严控丁酸盐给药剂量提供了实验依据。

5.3.2. 全身毒性

丁酸盐的表现遗传调控作用具有非特异性，进入体循环的少量丁酸盐可能影响其他组织细胞的组蛋白乙酰化水平，导致基因表达异常。例如，有研究发现长期口服高剂量丁酸盐可影响小鼠肝脏和肾脏的代谢功能，导致肝功能指标异常[41]。综上，丁酸盐的表现调控缺乏组织特异性，长期高剂量暴露可突破肠道局部作用局限，引发远端脏器代谢与基因表达紊乱，揭示了丁酸盐在体内存在局部获益、全身潜在损伤的双向安全风险。

5.4. 争议问题的研究启示

上述争议性问题的存在，充分说明丁酸盐对结肠癌免疫微环境的调控是一个高度复杂、多因素参与的动态过程。未来研究需要突破单一细胞类型和信号通路的研究模式，采用单细胞多组学、空间转录组学和代谢组学等技术，在时空维度上解析丁酸盐在不同细胞亚群、不同肿瘤发展阶段的具体作用机制。同时，应开展大规模、多中心的临床队列研究，明确丁酸盐的治疗安全边界和适用人群，基于患者的菌群分型、肿瘤分子亚型和免疫微环境特征，制定个性化的丁酸盐治疗方案，从而最大化其治疗效益，规避潜在风险。

6. 基于丁酸盐的结肠癌免疫治疗策略与研究进展

6.1. 作为免疫治疗佐剂的潜力

免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1/PD-L1 抗体)在结肠癌中的疗效有限，主要原因是肿瘤微环境(TME)的免疫抑制状态。丁酸盐作为一种组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂，能够通过表现遗传调控重塑 TME，从而增强免疫检查点抑制剂的疗效。具体而言，丁酸盐可通过抑制 HDAC 活性，上调肿瘤细胞表面主要

组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I)和共刺激分子的表达,增强肿瘤细胞的免疫原性,促进 T 细胞的识别和杀伤[6]。例如,一项研究开发了基于益生酵母的口服递送系统,用于向胃肠道肿瘤递送靶向 PD-L1 的微型抗体,在难治性结直肠癌小鼠模型中显著减少了肠道肿瘤负荷,并引起了免疫细胞谱和微生物组组成的显著变化,这表明通过调节肠道菌群或直接递送丁酸盐,可以增强 ICIs 的疗效[42]。此外,丁酸盐还能通过激活 G 蛋白偶联受体(如 GPR109A)来诱导肿瘤细胞凋亡并触发抗肿瘤反应[43]。肿瘤浸润免疫细胞的比例和功能也受到丁酸盐的直接调节。有实验表明,丁酸盐联合抗 PD-1 抗体治疗可显著抑制结肠癌生长,其机制与增加肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞数量,并减少调节性 T 细胞(Treg)和髓源性抑制细胞(MDSC)的比例密切相关[5]。在联合癌症疫苗或过继性细胞疗法方面,丁酸盐可通过促进树突状细胞成熟和增强 T 细胞效应功能来提升疫苗的免疫原性。临床前模型的数据也提供了有力支持:例如,早期定植鼠李糖乳杆菌 GG (LGG)可通过抑制 Wnt 信号和促进肿瘤细胞凋亡,显著减少后代成年期肠道肿瘤的数量[44]。另一项研究显示,植物乳杆菌 CCFM8661 通过其代谢产物共轭亚油酸(CLA)激活 PPAR- γ 通路,抑制 NF- κ B 信号,上调紧密连接蛋白,从而改善结直肠癌[45]。临床前研究进一步发现,丁酸盐能够通过表观遗传调控,逆转结肠癌细胞对免疫检查点抑制剂的耐药性。例如,丁酸盐可通过下调 PD-L1 + 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的浸润,解除 TME 中的免疫抑制信号,从而提高治疗响应率[6]。这些发现为丁酸盐联合免疫检查点抑制剂在结肠癌治疗中的临床应用提供了坚实的理论基础。

6.2. 丁酸盐与膳食纤维干预的临床转化

膳食纤维补充(如抗性淀粉、菊粉)可增加肠道丁酸盐产量,从而增强抗肿瘤免疫应答。临床试验显示,高纤维饮食可改善结肠癌患者肠道菌群组成,增加产丁酸盐菌的丰度,进而提高肠道内丁酸盐水平,并改善免疫治疗疗效,然而,膳食纤维干预的效果受个体肠道菌群组成差异的显著影响。例如,具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)的富集会抑制产丁酸盐菌的生长,导致丁酸水平下降,从而削弱膳食纤维的抗肿瘤作用[9]。因此,基于菌群分型的个性化膳食干预策略至关重要。此外,丁酸盐前体药物(如丁酸甘油酯、丁酸钠)的开发,旨在提高丁酸盐的生物利用度和靶向性,减少全身副作用。研究表明,包被丁酸钠和丁酸甘油酯等保护形式的丁酸盐,能够在肠道中实现缓释,提高其在结肠局部的浓度,从而更有效地发挥抗肿瘤作用[8]。目前,这些前体药物主要处于临床前研究阶段,但其在提高丁酸盐递送效率和减少全身毒性方面展现出巨大潜力。

6.3. 丁酸盐联合其他表观遗传药物的治疗策略

丁酸盐与其他表观遗传药物(如 DNA 甲基转移酶抑制剂、组蛋白甲基转移酶抑制剂)联合使用,可产生协同抗肿瘤效应,通过多层次表观遗传调控重塑免疫微环境。例如,丁酸盐联合地西他滨(DNMT 抑制剂)可增强结肠癌细胞中内源性逆转录病毒的表达,激活先天免疫通路,增强抗肿瘤免疫[34]。这种协同作用源于丁酸盐对 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化的双重调控,能够更有效地重新激活被沉默的肿瘤抑制基因和免疫相关基因。此外,丁酸盐联合其他 HDAC 抑制剂(如伏立诺他)的协同作用已在多种肿瘤模型中证实。研究表明,长期暴露于丁酸盐的结肠癌细胞会上调葡萄糖转运蛋白 3(GLUT3)的表达,从而对 HDAC 抑制剂曲古抑菌素 A (TSA)产生交叉耐药性,提示联合用药时需注意潜在的耐药机制[46]。

经检索,目前尚无丁酸盐联合地西他滨或 HDAC 抑制剂治疗结直肠癌的注册 III 期临床试验,相关临床线索来源于两项早期注册的研究:地西他滨单药新辅助结直肠癌试验(NCT01882660)以 CIMP 分型、Wnt 基因甲基化分层入组;丁酸梭菌升高内源性丁酸联合免疫靶向药的膀胱癌 II 期试验(NCT07474064)采用血清丁酸水平筛选受试人群[47] [48]。参考现有临床转化研究,该联合方案落地仍面临多重设计难题:CIMP、外周血丁酸、GLUT3 等候选生物标志物缺乏统一筛选标准;不同剂型药物药代动力学差异大,最

优给药时序与配伍剂量无人体临床试验佐证；表观药物联用叠加丁酸盐易加重骨髓抑制、肠道不良反应，安全治疗窗需经I期剂量爬坡明确[49]。

综上，丁酸盐联合表观遗传药物临床转化前景良好，但受标志物、给药方案、耐药与毒副作用等因素制约，仍需依托注册临床试验优化个体化方案，平衡疗效与用药安全。

6.4. 丁酸盐在结肠癌免疫治疗中的挑战与未来方向

尽管丁酸盐在结肠癌免疫治疗中展现出巨大潜力，但仍面临诸多挑战。首先，丁酸盐的局部高浓度和全身低生物利用度限制了其系统应用。口服丁酸盐后，大部分在胃和小肠即被吸收，难以在结肠达到有效治疗浓度。因此，为了克服丁酸盐代谢迅速、全身给药副作用大的问题，开发靶向结肠的丁酸盐递送系统(如纳米颗粒、工程菌)成为未来的重要研究方向。例如，有研究构建叶酸修饰 β -乳球蛋白纳米载体实现5-氟尿嘧啶与丁酸钠的共包载，利用结直肠癌细胞高表达叶酸受体的特性介导药物靶向富集，相较于游离药物混合物与非靶向纳米制剂，该递送体系可依靠丁酸钠的表观遗传调控作用增敏5-氟尿嘧啶药效，显著提升体外抗肿瘤活性并减轻化疗药物对正常细胞的毒副作用，有待改进的点在于纳米粒体内易被清除，长效作用不足[50]。目前已有研究利用大肠杆菌Nissle 1917 (EcN)构建的pH敏感型微机器人，能够靶向肿瘤缺氧区域，并通过酸敏感连接子在肿瘤微环境中释放阿霉素，显著抑制皮下移植瘤的生长。该策略同样适用于丁酸盐的递送，通过将丁酸盐负载于纳米颗粒并偶联于靶向性细菌表面，可实现其在肿瘤部位的富集和控释[51]。这种基于EcN构建的微机器人凭借菌株向肿瘤缺氧区自主趋化实现生物靶向，经酸敏感键定点释药，靶向特异性更优，不过菌体修饰工艺繁琐、体内定植稳定性受限，目前难以广泛应用。还有研究指出，经基因工程改造筛选出的产丁酸盐益生菌株，如副干酪乳杆菌SD1和鼠李糖乳杆菌SD11的组合，被证实是良好的天然“生物丁酸盐”来源，可用于预防或延缓结肠癌的进展，此法适用于长期干预结直肠癌，但丁酸生成受肠道微环境干扰，难以短时间快速提升瘤内药物浓度[52]。这些靶向递送系统各有千秋，但都能提高丁酸盐在肿瘤局部的浓度，增强其HDAC抑制和免疫调节作用，还能显著降低全身性暴露带来的毒副作用，为丁酸盐治疗结肠癌的临床转化铺平了道路。还需注意的是，丁酸盐对免疫细胞的双向调控作用。在特定条件下丁酸盐可促进Treg分化，这反而有可能促进肿瘤免疫逃逸[53]。因此，需要精确调控丁酸盐的浓度和作用时间，以平衡其免疫激活和免疫抑制效应。未来研究应结合单细胞组学、空间转录组学和代谢组学技术，深入解析丁酸盐在结肠癌免疫微环境中的时空动态调控机制[6]。通过阐明丁酸盐在不同细胞亚群和微环境中的具体作用，为开发基于丁酸盐的精准免疫治疗策略提供依据，从而最大化其治疗效益并规避潜在风险。

7. 结论

结肠癌的发生发展是多因素、多步骤的复杂进程，肠道菌群代谢紊乱是其关键诱因之一。丁酸盐作为肠道有益菌发酵膳食纤维的核心短链脂肪酸，以抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)为核心表观遗传机制，全方位调控结肠癌细胞生物学行为与肿瘤免疫微环境，是连接肠道微生态、表观遗传修饰与抗肿瘤免疫的关键分子，在结肠癌预防与辅助免疫治疗中具有重要研究价值与临床转化潜力。

现有研究证实，丁酸盐可通过特异性抑制HDAC活性，提升组蛋白乙酰化水平，重塑基因转录谱：一方面靶向调控结肠癌细胞周期、增殖与凋亡相关通路，抑制肿瘤恶性进展；另一方面多维度重塑肿瘤免疫微环境，调控T细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞等多种免疫细胞的分化、极化与功能，逆转肿瘤免疫抑制状态、解除免疫逃逸，同时通过代谢-免疫串扰机制重编程免疫细胞代谢模式，维持机体长效抗肿瘤免疫监视，形成多层次、多靶点的抗肿瘤调控网络。

值得关注的是，丁酸盐的生物学效应存在显著双向性与异质性，即经典的“丁酸盐悖论”。其作用

效果严格依赖药物浓度、肿瘤进展阶段、肿瘤代谢表型及宿主肠道菌群背景：生理低浓度丁酸盐可维持肠道稳态、预防癌变，而肿瘤微环境中丁酸盐可因癌细胞代谢特征差异，表现出抑癌或促癌双重作用；同时，宿主菌群个体差异、不同肿瘤的表现遗传背景差异，以及高浓度丁酸盐的肠道与全身潜在毒性，共同解释了当前基础研究与临床研究的争议性结论，也凸显了其调控机制的复杂性与动态性。

在临床转化层面，丁酸盐及其前体药物、膳食纤维膳食干预可通过表观遗传增敏效应，与免疫检查点抑制剂、化疗药物及其他表观遗传药物产生协同抗肿瘤作用，为结肠癌免疫治疗耐药、疗效不佳等临床难题提供了全新解决思路。目前相关研究仍以临床前基础研究及早期临床试验为主，临床落地仍存在诸多瓶颈：丁酸盐全身生物利用度低、结肠靶向富集效果有限，给药剂量与安全边界尚未统一；菌群异质性、肿瘤分子亚型差异导致疗效不稳定；联合用药的最优配伍方案、给药时序及潜在毒副作用仍需大样本临床研究验证。

综上，丁酸盐依托 HDAC 介导的表观遗传调控，构建了菌群 - 代谢 - 免疫的抗肿瘤调控体系，是结肠癌精准免疫治疗极具潜力的天然靶点。未来研究需突破单一通路、静态研究的局限，依托单细胞多组学、空间转录组学等前沿技术，精准解析丁酸盐在不同肿瘤阶段、不同免疫细胞亚群中的时空调控机制，阐明其双向作用的核心分子机理；同时，聚焦临床转化痛点，开发结肠靶向缓释递送系统与工程化产丁酸菌株，基于患者菌群分型、肿瘤表观遗传特征构建个性化干预方案，统一疗效评价与安全标准。通过基础机制深耕与临床策略优化，有望推动丁酸盐从基础研究靶点转化为临床可用的结肠癌免疫治疗辅助手段，为结肠癌的精准防治提供新的理论支撑与技术路径。

参考文献

- [1] Kaźmierczak-Siedlecka, K., Marano, L., Merola, E., Roviello, F. and Połom, K. (2022) Sodium Butyrate in Both Prevention and Supportive Treatment of Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 1023806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1023806>
- [2] Mederle, A.L., Semenescu, A., Drăghici, G.A., Dehelean, C.A., Vlăduț, N. and Nica, D.V. (2025) Sodium Butyrate: A Multifaceted Modulator in Colorectal Cancer Therapy. *Medicina*, **61**, Article No. 136. <https://doi.org/10.3390/medicina61010136>
- [3] Sanaei, M. and Kavoosi, F. (2022) Effect of Sodium Butyrate on P p16INK4a, p14ARF, p15INK4b, Class I HDACs (HDACs 1, 2, 3) Class II HDACs (HDACs 4, 5, 6), Cell Growth Inhibition and Apoptosis Induction in Pancreatic Cancer AsPC-1 and Colon Cancer HCT-116 Cell Lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **23**, 795-802. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.3.795>
- [4] Klepinina, L., Klepinin, A., Truu, L., Chekulayev, V., Vija, H., Kuus, K., *et al.* (2021) Colon Cancer Cell Differentiation by Sodium Butyrate Modulates Metabolic Plasticity of Caco-2 Cells via Alteration of Phosphotransfer Network. *PLOS ONE*, **16**, e0245348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245348>
- [5] Ma, X., Zhou, Z., Zhang, X., Fan, M., Hong, Y., Feng, Y., *et al.* (2020) Sodium Butyrate Modulates Gut Microbiota and Immune Response in Colorectal Cancer Liver Metastatic Mice. *Cell Biology and Toxicology*, **36**, 509-515. <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09518-4>
- [6] Han, B., Chai, Q., Chen, Q., Liu, M., Wang, T., Zhang, Y., *et al.* (2025) Sodium Butyrate Inhibits Colorectal Cancer Development by Reducing M2 Macrophage Polarization and PD-L1 Expression. *mSystems*, **10**, e0069225. <https://doi.org/10.1128/msystems.00692-25>
- [7] Wang, X., Fang, Y., Liang, W., Wong, C.C., Qin, H., Gao, Y., *et al.* (2024) *Fusobacterium nucleatum* Facilitates Anti-PD-1 Therapy in Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, **42**, 1729-1746.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.08.019>
- [8] Makowski, Z., Lipiński, K. and Mazur-Kuśnerek, M. (2022) The Effects of Sodium Butyrate, Coated Sodium Butyrate, and Butyric Acid Glycerides on Nutrient Digestibility, Gastrointestinal Function, and Fecal Microbiota in Turkeys. *Animals*, **12**, Article No. 1836. <https://doi.org/10.3390/ani12141836>
- [9] Wu, Q.L., Fang, X.T., Wan, X.X., *et al.* (2024) *Fusobacterium nucleatum*-Induced Imbalance in Microbiome-Derived Butyric Acid Levels Promotes the Occurrence and Development of Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 2018-2037. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i14.2018>
- [10] Alrafas, H.R., Busbee, P.B., Chitralla, K.N., Nagarkatti, M. and Nagarkatti, P. (2020) Alterations in the Gut Microbiome

- and Suppression of Histone Deacetylases by Resveratrol Are Associated with Attenuation of Colonic Inflammation and Protection against Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1796. <https://doi.org/10.3390/jcm9061796>
- [11] Wang, J., Zhao, Q., Zhang, S., Liu, J., Fan, X., Han, B., *et al.* (2026) Microbial Short Chain Fatty Acids: Effective Histone Deacetylase Inhibitors in Immune Regulation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **57**, Article No. 5687. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5687>
 - [12] Wang, H., Chen, J., Chen, X., Liu, Y., Wang, J., Meng, Q., *et al.* (2024) Cancer-Associated Fibroblasts Expressing Sulfatase 1 Facilitate VEG-FA-Dependent Microenvironmental Remodeling to Support Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **84**, 3371-3387. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-3987>
 - [13] He, Y., Ling, Y., Zhang, Z., Mertens, R.T., Cao, Q., Xu, X., *et al.* (2023) Butyrate Reverses Ferroptosis Resistance in Colorectal Cancer by Inducing c-Fos-Dependent xCT Suppression. *Redox Biology*, **65**, Article ID: 102822. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102822>
 - [14] Zhang, Y., Zhang, Y., Shen, C., Li, J., Wang, H., Hamad, A., *et al.* (2026) Preoperative Exercise Induces Anti-Tumor Kupffer Cells to Prevent Surgical Stress-Promoted Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cell Reports Medicine*, **7**, Article ID: 102589. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2026.102589>
 - [15] Hou, H., Chen, D., Zhang, K., Zhang, W., Liu, T., Wang, S., *et al.* (2022) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Colorectal Cancer: Ready for Clinical Translation? *Cancer Letters*, **526**, 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.027>
 - [16] Song, L., Sun, Q., Zheng, H., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, S., *et al.* (2022) *Roseburia hominis* Alleviates Neuroinflammation via Short-Chain Fatty Acids through Histone Deacetylase Inhibition. *Molecular Nutrition & Food Research*, **66**, e2200164. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200164>
 - [17] Mowat, C., Dhatti, J., Bhatti, I., Hamie, A. and Baker, K. (2023) Short Chain Fatty Acids Prime Colorectal Cancer Cells to Activate Antitumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1190810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190810>
 - [18] Kim, Y.D., Park, S.M., Ha, H.C., *et al.* (2020) HDAC Inhibitor, CG-745, Enhances the Anti-Cancer Effect of Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor by Modulation of the Immune Microenvironment. *Journal of Cancer*, **11**, 4059-4072. <https://doi.org/10.7150/jca.44622>
 - [19] Yuan, Y., Li, B., Kuang, Y., Ni, S., Zhuge, A., Yang, J., *et al.* (2020) The Fiber Metabolite Butyrate Reduces gp130 by Targeting TRAF5 in Colorectal Cancer Cells. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01305-9>
 - [20] Liang, R., Ding, D., Li, Y., Lan, T., Ryabtseva, S., Huang, S., *et al.* (2024) HDACi Combination Therapy with IDO1i Remodels the Tumor Microenvironment and Boosts Antitumor Efficacy in Colorectal Cancer with Microsatellite Stability. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 753. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02936-0>
 - [21] Gong, L., Tian, L., Li, H., Zhou, K., He, H., Xiao, S., *et al.* (2025) FK228 Reshapes Tumor Microenvironment to Enhance Anti-PD-L1 Efficacy. *Oncogene*, **44**, 3665-3678. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03558-y>
 - [22] Shi, Y., Fu, Y., Zhang, X., Zhao, G., Yao, Y., Guo, Y., *et al.* (2020) Romidepsin (FK228) Regulates the Expression of the Immune Checkpoint Ligand PD-L1 and Suppresses Cellular Immune Functions in Colon Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 61-73. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02653-1>
 - [23] Chen, C., Lim, D., Cai, Z., Zhang, F., Liu, G., Dong, C., *et al.* (2023) HDAC Inhibitor HPTA Initiates Anti-Tumor Response by CXCL9/10-Recruited CXCR3+CD4+T Cells against PAHs Carcinogenicity. *Food and Chemical Toxicology*, **176**, Article ID: 113783. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113783>
 - [24] de Lazari, M.G.T., Pereira, L.X., Orellano, L.A.A., Scheuermann, K., Machado, C.T., Vasconcelos, A.C., *et al.* (2020) Sodium Butyrate Downregulates Implant-Induced Inflammation in Mice. *Inflammation*, **43**, 1259-1268. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01205-0>
 - [25] Jin, L., Duan, W., Cai, Z., Lim, D. and Feng, Z. (2021) Valproic Acid Triggers Radiation-Induced Abscopal Effect by Modulating the Unirradiated Tumor Immune Microenvironment in a Rat Model of Breast Cancer. *Journal of Radiation Research*, **62**, rrab037. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab037>
 - [26] Sun, Z., Xu, C., Cheng, J., Yang, Z., Liu, T., Deng, B., *et al.* (2024) Discovery of Novel HDAC3 Inhibitors with PD-L1 Downregulating/Degrading and Antitumor Immune Effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 13067-13088. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01062>
 - [27] Spadotto, V., Ripamonti, C., Ghiroldi, A., Galbiati, E., Pozzi, P., Noberini, R., *et al.* (2025) HDAC6 Inhibition by ITF3756 Modulates PD-L1 Expression and Monocyte Phenotype: Insights for a Promising Immune Checkpoint Blockade Co-Treatment Therapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1546939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546939>
 - [28] Han, R., Zhou, H., Peng, B., Yu, S., Zhu, J. and Chen, J. (2025) Synergistic Integration of HDAC Inhibitors and Individualized

- Neoantigen Therapy (INT): A Next-Generation Combinatorial Approach for Cancer Immunotherapy. *Vaccines*, **13**, Article No. 550. <https://doi.org/10.3390/vaccines13060550>
- [29] Gagliano, T., Kerschbamer, E., Baccarani, U., Minisini, M., Di Giorgio, E., Dalla, E., *et al.* (2024) Changes in Chromatin Accessibility and Transcriptional Landscape Induced by HDAC Inhibitors in TP53 Mutated Patient-Derived Colon Cancer Organoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **173**, Article ID: 116374. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116374>
 - [30] Moufarrij, S., Srivastava, A., Gomez, S., Hadley, M., Palmer, E., Austin, P.T., *et al.* (2020) Combining DNMT and HDAC6 Inhibitors Increases Anti-Tumor Immune Signaling and Decreases Tumor Burden in Ovarian Cancer. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 3470. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60409-4>
 - [31] Yang, Z., Chu, B., Tu, Y., Li, L., Chen, D., Huang, S., *et al.* (2024) Dual Inhibitors of DNMT and HDAC Remodels the Immune Microenvironment of Colorectal Cancer and Enhances the Efficacy of Anti-PD-L1 Therapy. *Pharmacological Research*, **206**, Article ID: 107271. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107271>
 - [32] Yan, M., Cao, H., Tao, K., Xiao, B., Chu, Y., Ma, D., *et al.* (2023) HDACs Alters Negatively to the Tumor Immune Microenvironment in Gynecologic Cancers. *Gene*, **885**, Article ID: 147704. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147704>
 - [33] Chen, Z., Yang, X., Chen, Z., Li, M., Wang, W., Yang, R., *et al.* (2023) A New Histone Deacetylase Inhibitor Remodels the Tumor Microenvironment by Deletion of Polymorphonuclear Myeloid-Derived Suppressor Cells and Sensitizes Prostate Cancer to Immunotherapy. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03094-0>
 - [34] Wang, L., Shannar, A.A.F., Wu, R., Chou, P., Sarwar, M.S., Kuo, H., *et al.* (2022) Butyrate Drives Metabolic Rewiring and Epigenetic Reprogramming in Human Colon Cancer Cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, **66**, e2200028. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200028>
 - [35] Serpa, J., Caiado, F., Carvalho, T., Torre, C., Gonçalves, L.G., Casalou, C., *et al.* (2010) Butyrate-Rich colonic Micro-environment Is a Relevant Selection Factor for Metabolically Adapted Tumor Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 39211-3923. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.156026>
 - [36] Donohoe, D.R., Collins, L.B., Wali, A., Bigler, R., Sun, W., Bultman, S.J., *et al.* (2012) The Warburg Effect Dictates the Mechanism of Butyrate-Mediated Histone Acetylation and Cell Proliferation. *Molecular Cell*, **48**, 612-626. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.033>
 - [37] Han, A., Bennett, N., Ahmed, B., Whelan, J. and Donohoe, D.R. (2018) Butyrate Decreases Its Own Oxidation in Colorectal Cancer Cells through Inhibition of Histone Deacetylases. *Oncotarget*, **9**, 27280-27292. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25546>
 - [38] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
 - [39] Salvi, P.S. and Cowles, R.A. (2021) Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells*, **10**, Article No. 1775. <https://doi.org/10.3390/cells10071775>
 - [40] Wang, C., Qiu, M., Wang, S., Luo, J., Huang, L., Deng, Q., *et al.* (2024) Gut-Microbiota-Derived Butyric Acid Overload Contributes to Ileal Mucosal Barrier Damage in Late Phase of Chronic Unpredictable Mild Stress Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 12998. <https://doi.org/10.3390/ijms252312998>
 - [41] Zhao, Z.H., Wang, Z.X., Zhou, D., Han, Y., Ma, F., Hu, Z., *et al.* (2021) Sodium Butyrate Supplementation Inhibits Hepatic Steatosis by Stimulating Liver Kinase B₁ and Insulin-Induced Gene. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 857-871. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.05.006>
 - [42] Rebeck, O.N., Wallace, M.J., Prusa, J., Ning, J., Evbuomwan, E.M., Rengarajan, S., *et al.* (2025) A Yeast-Based Oral Therapeutic Delivers Immune Checkpoint Inhibitors to Reduce Intestinal Tumor Burden. *Cell Chemical Biology*, **32**, 98-110.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2024.10.013>
 - [43] Li, N., Niu, L., Liu, Y., Wang, Y., Su, X., Xu, C., *et al.* (2024) Taking SCFAs Produced by *Lactobacillus reuteri* Orally Reshapes Gut Microbiota and Elicits Antitumor Responses. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02506-4>
 - [44] Liu, X., Jin, G., Tang, Q., Huang, S., Zhang, Y., Sun, Y., *et al.* (2022) Early Life *Lactobacillus rhamnosus* GG Colonisation Inhibits Intestinal Tumour Formation. *British Journal of Cancer*, **126**, 1421-1431. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01562-z>
 - [45] Chen, Y., Ma, W., Zhao, J., Stanton, C., Ross, R.P., Zhang, H., *et al.* (2024) *Lactobacillus plantarum* Ameliorates Colorectal Cancer by Ameliorating the Intestinal Barrier through the CLA-PPAR- γ Axis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 19766-19785. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02824>
 - [46] Khonthun, C. and Surangkul, D. (2023) Butyrate-Mediated Resistance to Trichostatin A Accompanied by Elevated Expression of Glucose Transporter 3 (GLUT3) in Human Colorectal Carcinoma HCT116 Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **24**, 4085-4092. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.12.4085>
 - [47] Linnekamp, J.F., Kandimalla, R., Fessler, E., de Jong, J.H., Rodermond, H.M., van Bochove, G.G.W., *et al.* (2021) Pre-

- operative Decitabine in Colon Cancer Patients: Analyses on WNT Target Methylation and Expression. *Cancers*, **13**, Article No. 2357. <https://doi.org/10.3390/cancers13102357>
- [48] Tomita, Y., Ikeda, T., Sakata, S., Saruwatari, K., Sato, R., Iyama, S., *et al.* (2020) Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1236-1242. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0051>
- [49] Lübbert, M. and Kuendgen, A. (2022) Clinical Challenges of Combining DNMT and HDAC Inhibitors with Short-Chain Fatty Acid Butyrate: Biomarker Stratification, Dose Scheduling and Overlapping Toxicities in Colorectal Cancer Translational Design. *Clinical Epigenetics*, **14**, Article No. 156.
- [50] Heydarian, R., Divsalar, A., Kouchesfehiani, H.M. and Rasouli, M. (2025) Folic Acid-Targeted β -Lactoglobulin Nanocarriers for Enhanced Delivery of 5-Fluorouracil and Sodium Butyrate in Colorectal Cancer Treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, **671**, Article ID: 125262. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125262>
- [51] Wang, T., Yin, Q., Huang, H.Y., Wang, Z., Song, H. and Luo, X. (2025) Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 Propelled Micro-Robot with pH Sensitivity for Hypoxia Targeted Intestinal Tumor Therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **225**, Article ID: 113277. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113277>
- [52] Thananimit, S., Pahumunto, N. and Teanpaisan, R. (2022) Characterization of Short Chain Fatty Acids Produced by Selected Potential Probiotic Lactobacillus Strains. *Biomolecules*, **12**, Article No. 1829. <https://doi.org/10.3390/biom12121829>
- [53] Liu, M., Xie, W., Zhang, X., Wu, W., Li, G. and Wang, L. (2025) Sodium Butyrate Regulates Macrophage Polarization by TGR5/ β -Arrestin2 in Vitro. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01096-7>