

网络出版时间:2024-10-21 12:12:45 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20241018.0941.024

基于中医“瘤毒内生”理论探讨Ⅲ-Ⅳ期铂耐药卵巢癌 脂代谢与肠道菌群的特征

江海丽^{1,2},叶映泉³,胡蝶⁴,盛锐⁴,高朝政⁴,占淑祺⁴,张梅^{1,2},王婷^{1,2}

(¹ 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科,合肥 230022;² 安徽医科大学中西医结合肿瘤中心,合肥 230032;³ 安徽医科大学研究生院,合肥 230032;⁴ 安徽中医药大学研究生院,合肥 230012)

摘要 目的 通过比较Ⅲ-Ⅳ期卵巢癌铂耐药与铂敏感患者脂代谢的差异,并采用16S rRNA测序技术分析差异肠道菌群,探讨肠道菌群、脂代谢特征与卵巢癌铂耐药之间的关联性,以期指导铂耐药卵巢癌的临床治疗。方法 选取经手术病理诊断为Ⅲ-Ⅳ期的卵巢癌,铂耐药组(11例)和铂敏感组(11例)。比较组间脂代谢的差异;粪便16S rRNA测序探讨两组肠道菌群的差异,分析肠道菌群、脂代谢特征与卵巢癌铂耐药之间的关联性。结果 铂耐药组脂代谢指标[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(n-HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(B)]高于铂敏感组;两组之间的Shannon指数($P=0.0083$)、Simpson指数($P=0.0082$)均显示铂耐药组患者肠道菌群多样性高于铂敏感组,但基于物种聚类(OTUs)和相对丰度统计显示,铂敏感卵巢癌肠道副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、阿克曼菌属(*Akkermansia*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、乳酸梭菌属(*Lachnoclostridium*)、梭菌杆菌(*Fusicatenibacter*)、巨单胞菌属(*Megamonas*)等物种丰度显著高于铂耐药组,其中阿克曼菌属(脂代谢相关菌群)占比最高。结论 卵巢癌铂耐药组脂代谢水平和肠道菌群多样性显著高于铂敏感组,提示脂代谢水平、粪便微生物多样性的增加可能与铂耐药的发生相关;但铂耐药组中某些菌群丰度的减少,如差异明显的阿克曼菌属(脂代谢相关菌群),可能作为诱发卵巢癌铂耐药的因素之一。

关键词 卵巢癌;铂敏感;铂耐药;肠道菌群;脂代谢

中图分类号 R 737.31

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)10-1863-08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.024

卵巢癌作为女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,约70%的卵巢癌确诊时已属晚期^[1],5年生存率仅为30%~40%^[2-3]。以铂类药物为基础的化疗对卵巢癌的生存预后起到至关重要的作用,而大部分患者最终会出现耐药。脂代谢在肿瘤耐药中的作用被挖掘的越来越多,如脂代谢重编程与卵巢癌化疗耐药相关^[4-5]。肠道菌群的变化会影响铂类药物抗肿瘤的疗效,甚至耐药的产生,同时其在调节机体脂代谢方面发挥重要作用。目前为止,尚未有研究阐述肠道菌群、脂代谢、卵巢癌铂耐药三者之间的关联。

该研究比较铂耐药与铂敏感卵巢癌患者脂代谢指标的差异,采用粪便16S rRNA测序筛选差异肠道菌群,分析脂代谢、肠道菌群与卵巢癌铂耐药之间的关联性,寻找可能预测卵巢癌铂耐药的关键生物

学标志物,以期为指导铂耐药卵巢癌的治疗提供更好的指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象的选取及分组 该研究为2021年12月—2023年12月在安徽医科大学第一附属医院进行的一项病例对照研究。纳入标准:① 18岁≤年龄≤75岁;② 病理诊断为Ⅲ-Ⅳ期卵巢癌;③ 接受满意的卵巢癌细胞减灭术(R0);④ 接收多线方案化疗;⑤ 近1月内未服用抗生素或益生菌;⑥ 近1月内无胃肠道相关疾病史;⑦ 自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:① 原发性铂耐药;② 合并肝、肾等重要脏器严重功能异常者;③ 合并其他恶性肿瘤者;④ 主动要求退出者。

患者的主要化疗方案为铂类化疗药物,经治疗后复发将其分为铂耐药组(platinum-resistant ovarian cancer, PROC)和铂敏感组(platinum-sensitive ovarian cancer, PSOC),各11例。根据2023年发布的NCCN卵巢癌临床实践指南,铂耐药定义为铂类化疗药物初期治疗有效,但在治疗完成后<6个月复

2024-05-23 接收

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2023BAc20005)

作者简介:江海丽,女,主治医师;

王婷,女,助理研究员,通信作者, E-mail: wangting921204@163.com

发;铂敏感定义为铂类化疗药物初期治疗有效,并在治疗完成后 ≥ 6 个月复发)。临床信息[姓名、年龄、国际妇产科协会(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期、病理学分型、化疗方案、手术类型、耐药情况、生化指标]等来自安徽医科大学第一附属医院的电子病历系统,完全保护患者的隐私。

1.2 粪便样本的采集及全长 16S rRNA 基因扩增测序 采集患者新鲜成形的大便 10 g,置无菌采样管中储存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,用于后期肠道微生物 DNA 的提取(粪便样本是在常规诊疗后收集的,对患者无损害)。粪便样本置于离心管中,经液氮速冻研磨后,采用十六烷基三甲基溴化铵法(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB)提取总的 DNA,1% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 浓度和纯度。以稀释后的基因组 DNA($1\text{ ng}/\mu\text{l}$)为模板,以 2F(AGAGTTTGATC-CTGGCTCAG)和 1492R(GNTACCTTGTTACGACTT)为引物,对全长 16S rRNA 基因进行扩增。通过 SMRTbell Express Prep kit v 2.0 构建 SMRTbell 文库, Qubit 2.0 (测定文库浓度)和 Agilent Bioanalyzer 2100(检测文库片段大小)评估文库质量,使用 Pac Bio 平台进行测序。

1.3 生物信息学分析 数据经校正后采用 Uparse 软件(Uparse v 7.0.1001, <http://drive.5.com/uparse/>)进行操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)聚类分析。Mothur 结合 SILVA (<http://www.arb-silva.de/>)的 SSUrRNA 数据库对物种进行注释及各类水平菌群的组成进行统计(阈值为 0.8~1.0)。均一化后的 OTUs 数据采用 Qiime(版本 1.9.1)分析 α 多样性(Chao1 丰度指数, Shannon 多样性指数, Simpson 多样性指数, ACE 丰度指数)。R 软件(Version 2.15.3)绘制 Rank abundance 曲线并分析 α 多样性指数组间差异。维恩图展示组间样本共有、特有的 OTUs。利用 Qiime 基于 Uni Frac 和 Weighted Unifrac 上的距离进行 β 多样性分析。主成分分析(principal component analysis, PCA),主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)及 β 多样性指数比较组间差异,展示组内样本的菌群相似度;Anosim、MRPP、Adonis 及 Amova 分析评估组间样本质量及微生物群落结构差异显著程度。线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)、组间群落差异分析(linear discriminant analysis effect size, LEf Se)寻找组间差异有统计学意义的生物标志物。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件对数据进

行统计分析,部分数据采用 GraphPad Prism 7.0 软件进行绘图,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数之间的比较采用 student's *t* 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基线资料 该研究共入组 22 例卵巢癌患者(11 例铂耐药,11 例铂敏感),两组之间基线资料差异无统计学意义(表 1)。

表 1 患者基本资料[n(%)]
Tab.1 General information of patient[n(%)]

Variable	PROC (n=11)	PSOC (n=11)	P value	t value
Median age (years)	57.91 \pm 10.58	58.09 \pm 11.67	0.938	0.08
ECOG score			1.000	
0	2(18)	1(9)		
1	9(82)	9(18)		
2	0(0)	1(9)		
FIGO stage			0.217	
III A	0(0)	2(18)		
III B	0(0)	0(0)		
III C	10(91)	9(82)		
IV	1(9)	0(0)		
Location of the primary tumor			0.476	
Ovary	11(100)	9(82)		
Oviduct	0(0)	2(18)		
Debulking surgery			1.000	
Optimal	11(100)	11(100)		
Suboptimal	0(0)	0(0)		
Histology at diagnosis			0.214	
High-grade serous carcinoma	10(91)	8(73)		
Serous carcinoma	0(0)	3(27)		
Clear cell carcinoma	1(9)	0(0)		
Number of metastatic tumors			0.670	
1-2	6(55)	4(36)		
>2	5(45)	7(64)		
Mutation of BRAC			0.214	
Yes	11(100)	8(73)		
No	0(0)	2(18)		
Unknown	0(0)	1(9)		
Previous chemotherapy lines			0.106	
<3 lines	9(82)	4(36)		
≥ 3 & <6 lines	2(18)	5(46)		
≥ 6 lines	0(0)	2(18)		
Platinum-free interval from the last platinum-based chemotherapy			0.303	
<3 months	4(36)	1(9)		
≥ 3 & <6 months	3(28)	3(27)		
≥ 6 months	4(36)	7(64)		
Regimen of last chemotherapy			0.198	
Yes	7(64)	3(73)		
No	4(36)	8(27)		

2.2 脂代谢水平 铂耐药组患者的血脂指标中,总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, n-HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, APOB)明显高于铂敏感组。铂耐药组三酰甘油(triglyceride, TG)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1,

APOA1)、脂蛋白(lipoprotein)和游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)与铂敏感组虽无明显差异,但铂耐药组中各指标表现出上升的趋势。上述结果提示脂代谢水平的增加与铂耐药的发生密切相关(图1)。

2.3 质量评估 粪便采用全长16S rRNA测序获得12 901个有效数据。PCoA分析显示铂耐药组与铂敏感组菌群的组成结构具有一定的相似性(图2A),但降维PCA分析则显示两组之间具有部分差异(图2B),且Anosim分析($R = 0.1616$, $P < 0.05$)、MRPP分析($R = 0.02629$, $P < 0.05$)和

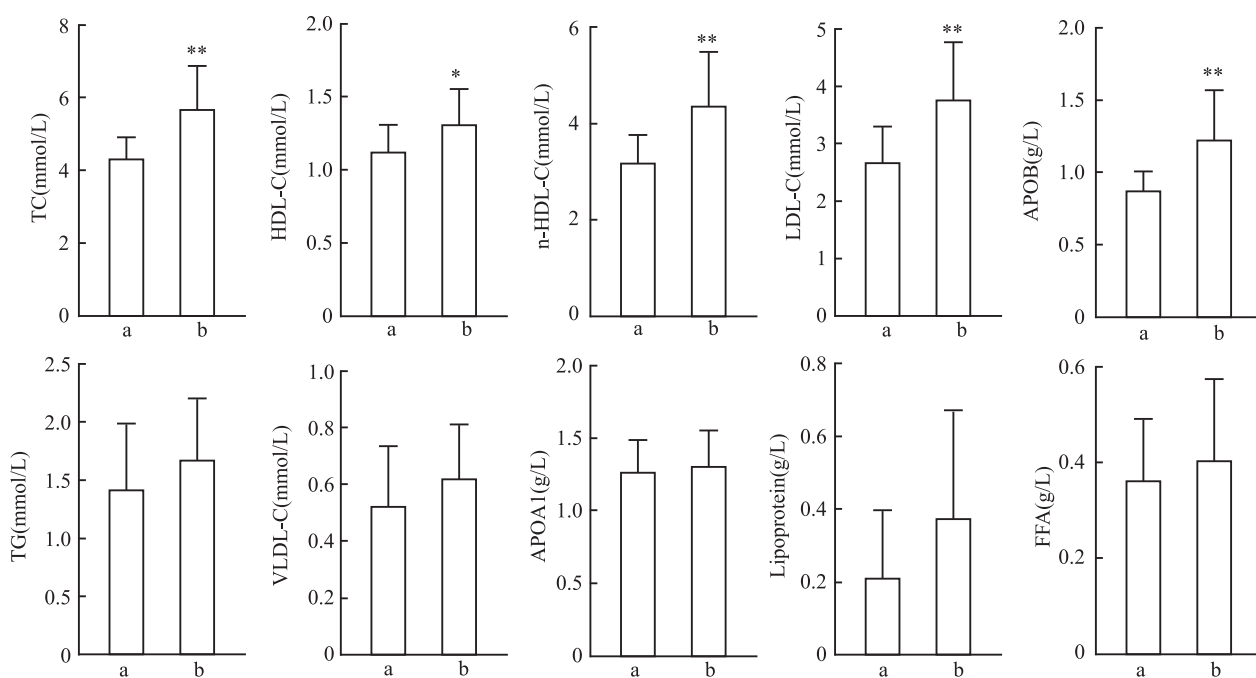


图1 PSOC与PROC患者脂代谢指标差异

Fig. 1 Differences in lipid metabolism indicators between PSOC and PROC patients

a: PSOC group; b: PROC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs PSOC group.

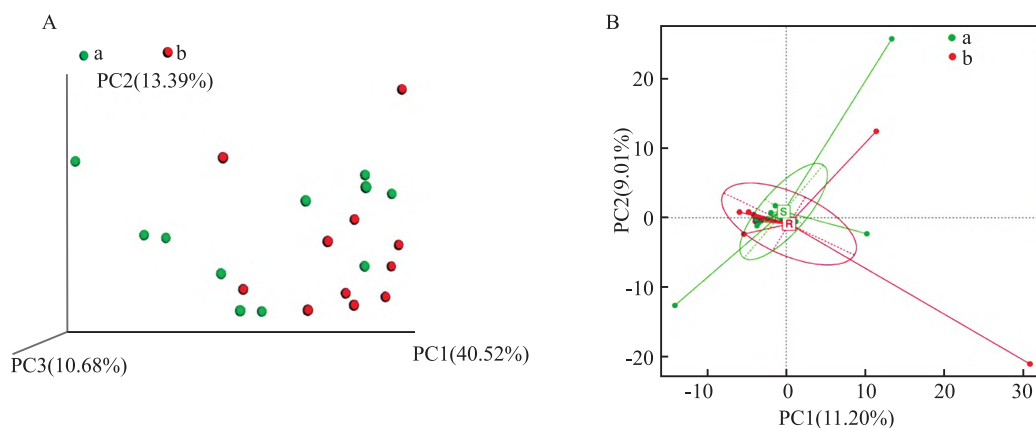


图2 全长16S rRNA有效数据的质量评估

Fig. 2 Quality assessment of valid data of full-length 16S rRNA

A: 3D image display based on PCoA analysis; B: The PCA analysis with dimensionality reduction of multidimensional data; a: PSOC group; b: PROC group.

Adonis ($R^2 = 0.09066$, $P < 0.05$) 检验均表明铂敏感组和耐药组之间存在差异,上述分析提示两组样本之间具有一定的研究价值。

2.4 肠道微生物多样性分析 为展示铂敏感与铂耐药卵巢癌患者肠道微生物群结构特征,分析肠道微生物的 OTU 数量、覆盖率、群落丰度指数(Chao1 和 ACE)和多样性指数(Shannon 和 Simpsons)(表 2 和图 3)。稀释曲线和 Rank-Abundance 曲线显示铂耐药组的肠道微生物丰度略高于铂敏感组(图 3A、3B),但两组 Chao1 和 ACE 指数差异无统计学意义(图 3C、3D),而 Shannon 和 Simpson 指数存在显著差异,表明铂耐药组患者的肠道菌群多样性高于铂敏感组(图 3E、3F)。

表 2 基于 16S rRNA 测序评估样本肠道微生物群覆盖率、丰度和多样性

Tab.2 Evaluation of gut microbiota coverage, abundance, and diversity in samples based on 16S rRNA sequencing

Groups	OTUs number	Coverage rate (%)	Richness		Diversity	
			Chao1	ACE	Shannon	Simpson
PSOC	1 474	99.81	160.05	158.43	3.56	0.79
PROC	1 496	99.85	159.05	153.49	4.55	0.91
P value	-	-	0.972 0	0.854 3	0.008 3	0.008 2

2.5 不同分类等级肠道菌群分析 对不同分类水

平上丰度排名前 10 的物种绘制相对丰度柱形累加图,结果显示铂耐药和铂敏感肠道菌群种水平物种具有明显差异,如卵巢癌铂敏感组中大肠埃希菌种及克雷伯杆菌种等丰度高于铂耐药组,而假小链双歧杆菌种等在耐药组中富集(图 4A)。选取丰度排名前 35 的属水平物种绘制丰度聚类图,属水平显示铂敏感组中副拟杆菌(*Parabacteroides*)、阿克曼菌属(*Akkermansia*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、乳酸梭菌属(*Lachnoclostridium*)、梭菌杆菌(*Fusicatenibacter*)、巨单胞菌属(*Megamonas*)等丰度明显高于铂耐药组(图 4B)。

运用物种分类树对相对丰度排名前 10 的物种占比结果进行展示(红色代表敏感组,蓝色代表耐药组)(图 4C),发现铂敏感组中拟杆菌属(*Bacteroides*, 9.512% vs 15.170%)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*, 5.286% vs 8.430%)等丰度显著低于铂耐药组,而克雷伯杆菌属(*Klebsiella*, 5.110% vs 3.202%)、阿克曼菌属(*Akkermansia*, 6.560% vs 4.113%)占比显著升高,其中与脂代谢密切相关的阿克曼菌属差异明显,提示可能是卵巢癌铂耐药的重要预测指标。

2.6 组间差异的潜在肠道菌群特征 Metastat 分析显示属水平上丛毛单胞菌属成员(*Comamonas*)、不

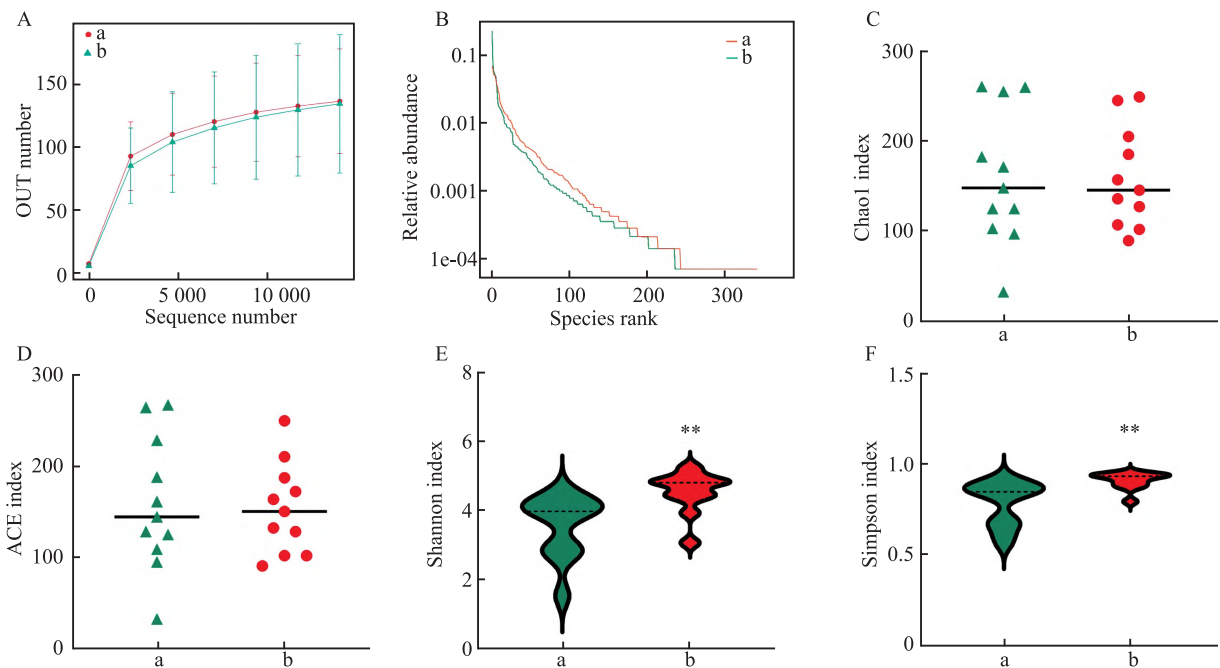


图 3 PSOC 与 PROC 患者肠道微生物群结构特征比较

Fig.3 Comparison of gut microbiota structural characteristics between PSOC and PROC patients

A: Dilution curves of the two groups samples; B: Rank-Abundance curves of the two groups samples; C: Chao1 index; D: ACE index; E: Shannon index; F: Simpson index; a: PSOC group; b: PROC group; ** $P < 0.01$ vs PSOC group.

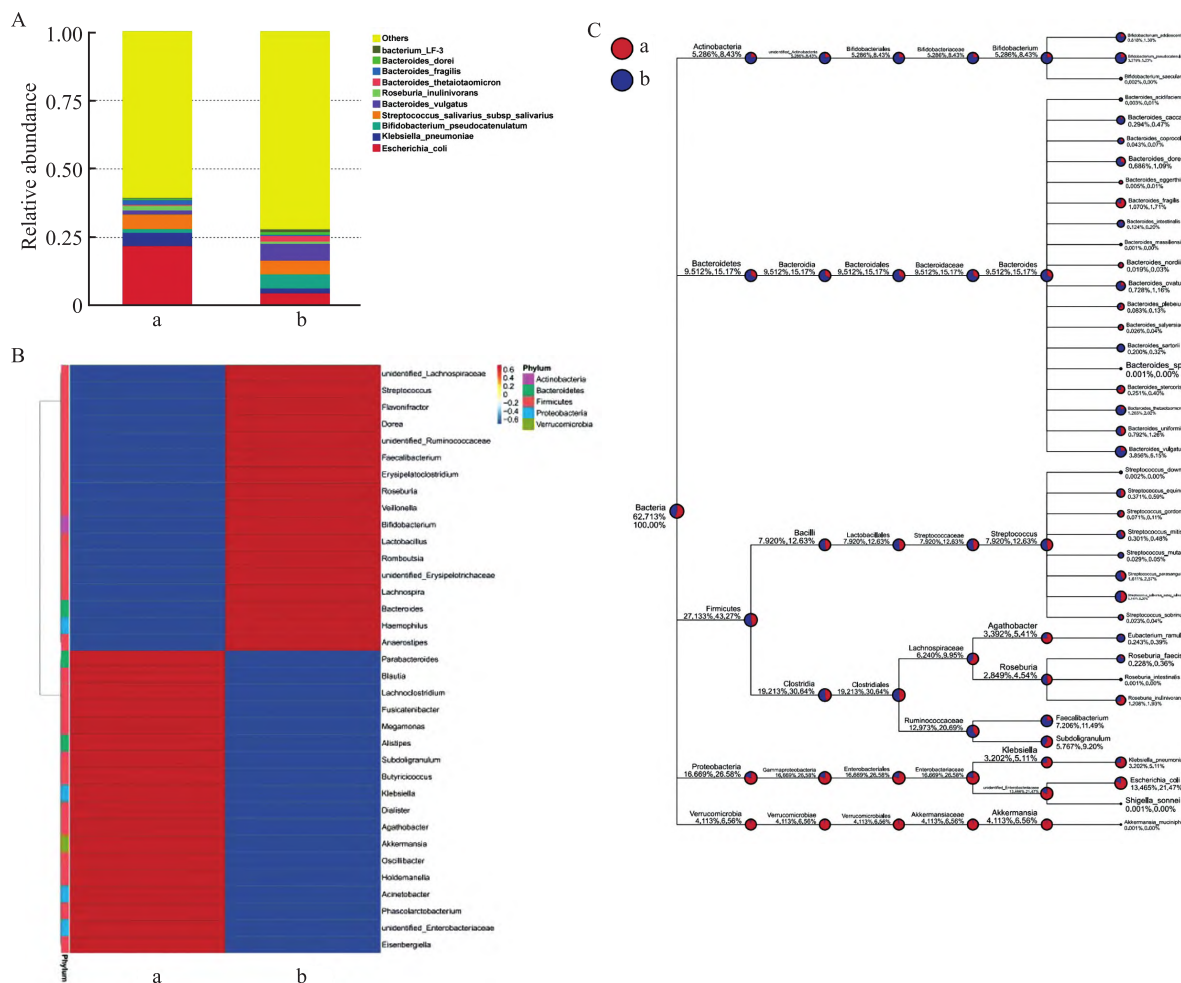


图4 PSOC 与 PROC 患者不同分类等级肠道菌群的分析

Fig.4 Analysis of gut microbiota at different taxonomic levels in PSOC and PROC patients

A: A bar stacked plot of the relative abundance of gut microbiota at the species level (top 10 species by maximum abundance), analyzing the species with higher relative abundance and their proportions; B: A heatmap of the abundance clustering of species at the genus level (top 35 by abundance); C: Using a species classification tree to compare the proportions of the top 10 species by relative abundance (red represents the PSOC group, blue represents the PROC group); a: PSOC group; b: PROC group.

动杆菌属 (*Acinetobacter*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 丰度在铂敏感中富集, 相反萨特氏菌属 (*Sutterella*)、心杆菌属 (*Cardiobacterium*)、毛螺菌属 (*Lachnospira*)、放线杆菌属 (*Aggregatibacter*) 等丰度在铂耐药中富集(图 5A)。

LEfSe 分析识别物种间关联类别和差异丰度(图 5B)。LDA SCORE 图 (LDA score > 4) 显示两组存在显著差异的肠道菌群, 铂敏感组的大肠埃希菌 (*Escherichia coli*)、未定义的肠杆菌科的相对丰度显著增加, 而耐药组的嗜血杆菌属 (*Haemophilus*)、巴斯德氏菌科 (巴斯德氏菌科)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 等数量显著增加(图 5C)。这些微生物群可能是区分卵

巢癌铂敏感和铂耐药的微生物标志物, 并可能导致铂耐药的出现。

3 讨论

随着生态学研究的逐步深入, 人们发现肠道菌群在脂代谢、肿瘤化疗耐药及疾病发生发展中扮演重要角色。肠道菌群的差异影响化疗药物疗效, 这表明卵巢癌化疗阶段的铂耐药可能和肠道微生物相关, 其机制可能与微生物表面的相关分子和宿主细胞 Toll 样受体相互作用有关^[6]。肠道微生物同时在肺癌、恶性黑色素瘤及胰腺癌的化疗耐药及免疫治疗疗效中起关键作用^[7]。通过脂代谢途径探索肿瘤化疗耐药的机制也已成为一个新的研究方

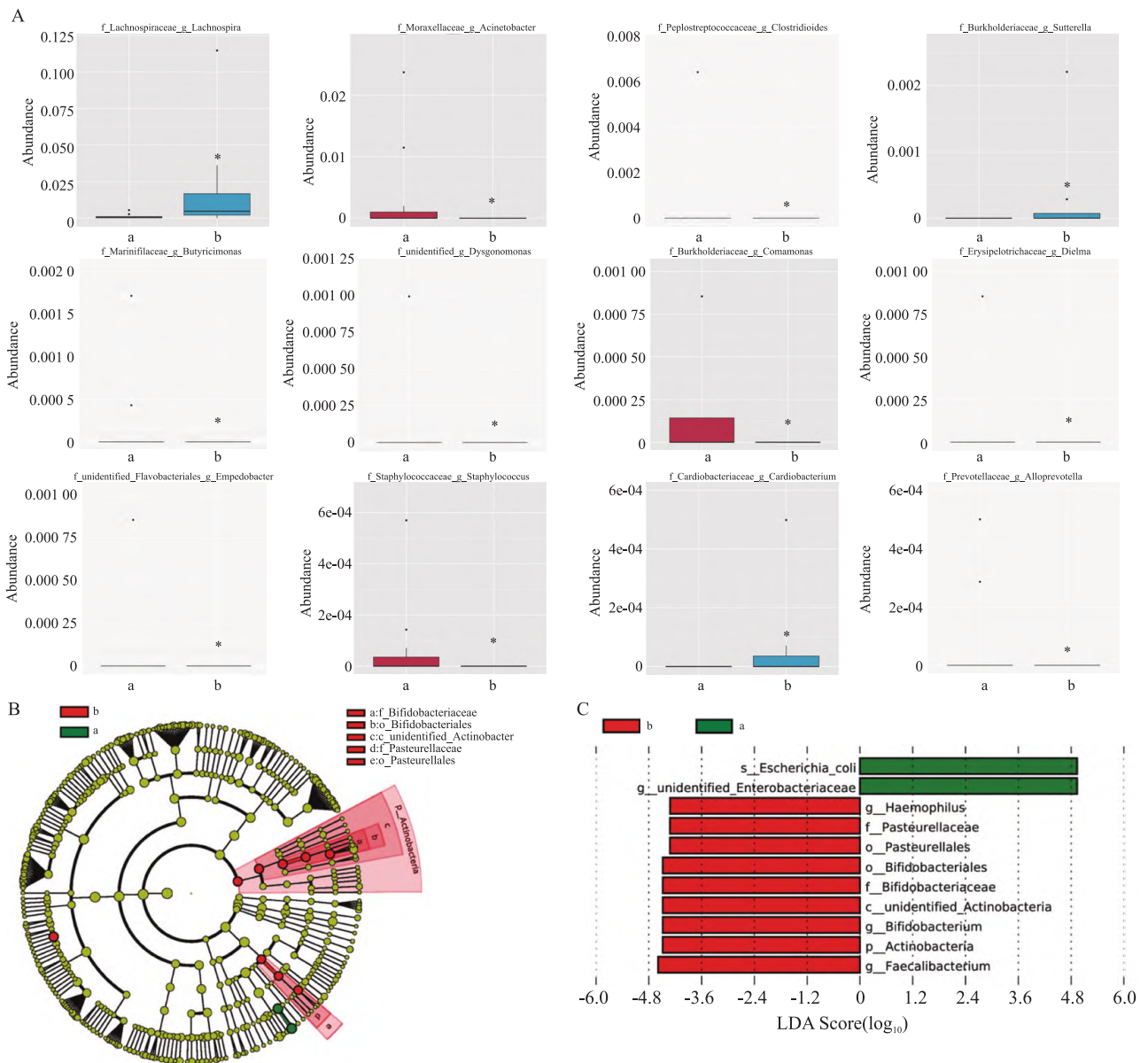


图5 PSOC与PROC患者潜在差异的肠道菌群特征分析

Fig. 5 Analysis of potential differences in gut microbiota characteristics between PSOC and PROC patients

A:Metastat analysis at genus level; B: LEfSe analysis of species-associated categories and differential abundance characteristics; C: LDA SCORE maps showed the abundance of different intestinal flora in the two groups;a:PSOC group;b:PROC group; * P <0. 05 vs PSOC group.

向,Urbano et al^[8]开启了肿瘤代谢重编程的新纪元。脂肪细胞在抗肿瘤治疗后出现应激性增加,肿瘤复发转移及化疗耐药与此现象密切相关。肠道菌群已被证明与脂代谢相互影响,脂代谢作为细菌代谢过程中的底物,又通过毒性作用抑制细菌生长。肠道菌群对宿主脂代谢的影响可能通过肠道菌群产生的代谢产物和促炎因子发挥作用的。

该研究结果显示,卵巢癌铂耐药组脂代谢水平和肠道菌群多样性显著高于铂敏感组,提示脂代谢

水平、粪便微生物多样性的增加可能与铂耐药的发生相关。卵巢癌代谢与其他癌症的独特之处在于其富含脂肪细胞微环境,它明显依赖脂肪酸分解产生ATP和NADPH生物合成中间体,这些中间体有助于卵巢癌生长转移及耐药产生^[9]。目前很少有研究分析肠道菌群与癌症化疗耐药之间的关系。本研究将肠道菌群、脂代谢、卵巢癌铂耐药三者之间关联起来,对指导铂耐药卵巢癌临床用药具有重大意义。

中医认为“元气化生异常、瘤毒内生”是肿瘤发

生发展及转归的重要因素。卵巢癌无中医病名,将其归属于“症瘕”、“积聚”范畴。卵巢癌病位在卵巢,病因为正气不足、邪气侵袭,瘤毒内生。卵巢癌脂代谢及肠道菌群的异常与中医“元气化生异常,瘤毒内生”理论不谋而合。元气在化生一生之气、五脏之气的过程中,若遭受外感六淫、内伤七情及饮食劳倦等邪气的侵犯,会导致化生异常,影响肿瘤治疗的不同反应,如导致铂耐药及铂敏感两种状态,进而瘤毒内生,导致肿瘤的进展。因此,“稳化生,清瘤毒”即稳定肿瘤元气化生的环境,改善脂代谢及肠道菌群,防止元气异常化生,对于逆转卵巢癌铂耐药,提高肿瘤治疗反应率,改善卵巢癌患者生存预后至关重要。

阿克曼菌可以保护脂代谢紊乱,抑制脂肪增加,改善胰岛素抵抗^[10]。阿克曼菌灌胃后有效减轻小鼠肝脂肪变性,降低胆固醇,改善胆汁酸代谢^[11]。阿克曼菌因为可有效改善代谢紊乱,被认为是有前途的“下一代有益微生物”^[12]。近几年阿克曼菌属在肿瘤治疗领域的研究日渐增多,Luo et al^[13]进行一项前瞻性多中心研究,结果显示阿克曼菌属可能成为预测接受一线和二线免疫抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌的无病进展生存期的生物标志物。Derosa et al^[14]研究表明,阿克曼菌属丰度增加可提高前列腺癌肿瘤微环境 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的表达,提高前列腺癌免疫疗效。该研究表明卵巢癌铂耐药组与脂代谢密切相关的阿克曼菌属丰度明显减少,预示阿克曼菌属可能作为预测卵巢癌铂耐药生物标志物之一。由此推测,增加卵巢癌患者肠道阿克曼菌属,对逆转卵巢癌铂耐药可能具有重大意义。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73: 17 - 48. doi:10.3322/caac.21763.
- [2] Lin C, Zeng Z, Lin Y, et al. Naringenin suppresses epithelial ovarian cancer by inhibiting proliferation and modulating gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154401. doi:10.1016/j.phymed.2022.154401.
- [3] Ye Y, Gao Y, Fang Y, et al. Anticancer effect of puerarin on ovarian cancer progression contributes to the tumor suppressor gene expression and gut microbiota modulation [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4472509. doi:10.1155/2022/4472509.
- [4] Zhu J, Wu G, Song L, et al. NKX2 - 8 deletion-induced reprogramming of fatty acid metabolism confers chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 238 - 52. doi:10.1016/j.ebiom.2019.04.041.
- [5] Huang X, Wei X, Qiao S, et al. Low density lipoprotein receptor (LDLR) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase (HMGCR) expression are associated with platinum-resistance and prognosis in ovarian carcinoma patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 9015 - 24. doi:10.2147/CMAR.S337873.
- [6] Cheng H, Wang Z, Cui L, et al. Opportunities and challenges of the human microbiome in ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 163. doi:10.3389/fonc.2020.00163.
- [7] Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J]. *Cell*, 2019, 178 (4): 795 - 806. e12. doi:10.1016/j.cell.2019.07.008.
- [8] Urbano A M. Otto Warburg: the journey towards the seminal discovery of tumor cell bioenergetic reprogramming [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (1): 165965. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165965.
- [9] Binju M, Padilla M A, Singomat T, et al. Mechanisms underlying acquired platinum resistance in high grade serous ovarian cancer-a mini review [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863 (2): 371 - 8. doi:10.1016/j.bbagen.2018.11.005.
- [10] Liu M J, Yang J Y, Yan Z H, et al. Recent findings in Akkermansia muciniphila-regulated metabolism and its role in intestinal diseases [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41 (10): 2333 - 44. doi:10.1016/j.clnu.2022.08.029.
- [11] Rao Y, Kuang Z, Li C, et al. Gut Akkermansia muciniphila ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1 - 19. doi:10.1080/19490976.2021.1927633.
- [12] Yan J, Sheng L, Li H. Akkermansia muciniphila: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1984104. doi:10.1080/19490976.2021.1984104.
- [13] Luo Z W, Xia K, Liu Y W, et al. Extracellular vesicles from Akkermansia muciniphila elicit antitumor immunity against prostate cancer via modulation of CD8⁺T cells and macrophages [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2949 - 63. doi:10.2147/IJN.S304515.
- [14] Derosa L, Routy B, Thomas A M, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (2): 315 - 24. doi:10.1038/s41591-021-01655-5.

The characteristic analysis of lipid metabolism and intestinal flora in platinum-resistant ovarian cancer at stage III – IV based on the theory of “tumour toxicity” in traditional Chinese medicine

Jiang Haili^{1,2}, Ye Yingquan³, Hu Die⁴, Sheng Rui⁴, Gao Chaozheng⁴, Zhan Shuqi⁴, Zhang Mei^{1,2}, Wang Ting^{1,2}

(¹Dept of Integrated Chinese and Western Medicine Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Center of Integrated Chinese and Western Medicine Oncology, Anhui Medical University, Hefei 230032; ³Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032;

⁴Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012)

Abstract **Objective** To compare the differences in lipid metabolism between platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian cancer patients at stage III – IV, to analyze the differential intestinal flora using 16S rRNA sequencing, and to explore the associations among intestinal flora, lipid metabolism characteristics and platinum resistance in ovarian cancer. **Methods** Patients diagnosed with ovarian cancer at stage III – IV through surgical pathology were selected, including a platinum-resistant group (11 cases) and a platinum-sensitive group (11 cases). The differences in lipid metabolism between the two groups were compared. The differences in gut microbiota between the two groups were investigated using fecal 16S rRNA sequencing. The association among gut microbiota, lipid metabolism characteristics, and platinum resistance in ovarian cancer was analyzed. **Results** Significant differences were observed in lipid metabolism-related indicators [total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (n-HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein (B)] between the two groups, with higher levels in the platinum-resistant group. The Shannon index ($P=0.0083$) and Simpson index ($P=0.0082$) both showed higher diversity of gut microbiota in platinum-resistant ovarian cancer patients compared to the platinum-sensitive group. However, based on OTUs species clustering and relative abundance statistics, certain bacterial abundances differed significantly between the groups. Species such as *Parabacteroides*, *Akkermansia*, *Blautia*, *Lachnoclostridium*, *Fusicatenibacter*, and *Megamonas* had significantly higher abundances in the platinum-sensitive ovarian cancer group, and *Akkermansia* (a lipid metabolism-related bacterial group) was the most prevalent. **Conclusion** The platinum-resistant group of ovarian cancer exhibits significantly higher levels of lipid metabolism and gut microbiota diversity compared to the platinum-sensitive group. This suggests that the increase in lipid metabolism levels and fecal microbiota diversity may be associated with the development of platinum resistance. However, certain microbial taxa are reduced in abundance in the platinum-resistant group, such as the distinct *Akkermansia* genus (a lipid metabolism-related microbial community), which may serve as one of the factors inducing platinum-resistance in ovarian cancer.

Key words ovarian cancer; platinum-sensitive; platinum-resistant; gut microbiota; lipid metabolism

Fund program Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2023BAc20005)

Corresponding author Wang Ting, E-mail: wangting921204@163.com