

• 消化系统疾病的实验室检测专题 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.004

## 结直肠息肉患者的肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性研究\*

杨姗莹, 庄羽骁, 郭丽坤, 岑戎<sup>△</sup>

上海中医药大学附属曙光医院内镜中心, 上海 200021

**摘要:**目的 探讨结直肠息肉患者的肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶(PHLPP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 5(IGFBP5)相对表达水平的相关性。方法 回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院内镜中心诊治的 82 例结直肠息肉患者(息肉组)和 76 例肠镜检查阴性者(对照组)的临床资料。比较 2 组结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平、肠道菌群结构(包括 Chao 指数、Ace 指数、Simpson 指数)和肠道菌群(拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门、变形菌门和厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、埃希菌属、不动杆菌属、拟杆菌属)丰度。采用 Pearson 相关分析肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性。结果 息肉组 PHLPP 相对表达水平低于对照组( $P < 0.05$ ), IGFBP5 相对表达水平高于对照组( $P < 0.05$ )。息肉组 Chao 指数、Ace 指数均高于对照组( $P < 0.05$ ), 但息肉组和对照组 Simpson 指数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。息肉组拟杆菌门、梭杆菌门丰度均低于对照组( $P < 0.05$ ), 而厚壁菌门、放线菌门、变形菌门丰度均高于对照组( $P < 0.05$ )。息肉组埃希菌属、拟杆菌属丰度均低于对照组( $P < 0.05$ ), 而厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、不动杆菌属丰度均高于对照组( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示: 息肉组患者 Chao 指数、Ace 指数及厚壁菌门、放线菌门、变形菌门、厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、不动杆菌属丰度均与结直肠组织 PHLPP 相对表达水平呈负相关( $P < 0.05$ ), 与结直肠组织 IGFBP5 相对表达水平呈正相关( $P < 0.05$ ); 息肉组患者拟杆菌门、梭杆菌门、埃希菌属、拟杆菌属丰度均与结直肠组织 PHLPP 相对表达水平呈正相关( $P < 0.05$ ), 与结直肠组织 IGFBP5 相对表达水平呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 结直肠息肉患者肠道菌群结构和肠道菌群丰度均发生异常变化, 且肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平有关。

**关键词:** 结直肠息肉; 肠道菌群; 菌群丰度; 菌群多样性; PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶; 胰岛素样生长因子结合蛋白 5

中图法分类号: R574.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)06-0737-05

### Study on the relationship of the structure and abundance of intestinal flora with the relative expression levels of PHLPP and IGFBP5 in colorectal tissue of patients with colorectal polyps\*

YANG Shanying, ZHUANG Yuxiao, GUO Likun, CEN Rong<sup>△</sup>

Endoscopy Center, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship of the structure and abundance of intestinal flora in colorectal polyps patients with the relative expression levels of PH domain and Leucine rich repeat protein phosphatases (PHLPP) and insulin-like growth factor-binding protein 5 (IGFBP5) in colorectal tissue. **Methods** Clinical data of 82 patients with colorectal polyposis (polyp group) and 76 colonoscopy-negative patients (control group) diagnosed and treated at the Endoscopy Center of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to December 2023 were retrospectively analyzed. The relative expression levels of PHLPP and IGFBP5 in colorectal tissues, intestinal flora structures (including Chao index, Ace index, Simpson index) and intestinal flora (Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria and Anaerobic spore-forming bacillus, Bifidobacterium, Escherichia, Acinetobacter, Bacteroides

\* 基金项目: 上海浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(PW2020D-4)。

作者简介: 杨姗莹, 女, 副主任医师, 主要从事消化道早期肿瘤的发现与治疗方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: ashleycen2017@sina.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250218.1121.004.html\(2025-02-18\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250218.1121.004.html(2025-02-18))

genera) abundances were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the relationship of intestinal flora structures and abundances with the relative expression levels of PHLPP and IGFBP5 in colorectal tissue. **Results** The relative expression level of PHLPP in the polyp group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the relative expression level of IGFBP5 was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The Chao index and Ace index of the polyp group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in Simpson index between the polyp group and the control group ( $P > 0.05$ ). The abundances of Bacteroidetes and Fusobacteria in the polyp group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the abundances of Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria in the polyp group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The abundances of Escherichia genera and Bacteroides genera in the polyp group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the abundances of Anaerobic spore-forming bacillus genera, Bifidobacterium genera and Acinetobacter genera in the polyp group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that the Chao index, Ace index and the abundances of Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Anaerobic spore-forming bacillus genera, Bifidobacterium genera and Acinetobacter genera in the polyp group were negatively correlated with the relative expression level of PHLPP in colorectal tissue ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with the relative expression level of IGFBP5 in colorectal tissue ( $P < 0.05$ ). The abundances of Bacteroidetes, Fusobacteria, Escherichia genera and Bacteroides genera in the polyp group were positively correlated with the relative expression level of PHLPP in colorectal tissue ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with the relative expression level of IGFBP5 in colorectal tissue ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The intestinal flora structures and abundances of patients with colorectal polyp are abnormally changed, and the intestinal flora structures and abundances are related to the expression levels of PHLPP and IGFBP5 in colorectal tissue.

**Key words:** colorectal polyp; intestinal flora; abundance of flora; diversity of flora; PHLPP; IGFBP5

结直肠息肉是指结肠或直肠黏膜上出现的一种异常增生的病变,通常呈息肉状<sup>[1]</sup>。大多数结直肠息肉是良性的,但部分可以发展为恶性肿瘤,结直肠息肉可以通过结肠镜检查发现<sup>[2-3]</sup>。临床研究发现,肠道微生物群与结直肠息肉密切相关,遗传、环境、饮食、肥胖、幽门螺杆菌感染等可通过改变肠道微环境及微生物菌群结构影响结直肠息肉的发生、发展<sup>[4]</sup>。然而,肠道菌群种类和结构复杂多样,部分菌群已被确定为致癌驱动因素,而部分菌群对肿瘤发展有抑制作用,关于肠道菌群结构和丰度与结直肠息肉标本促癌和抑癌因子的关系一直是临床研究的热点问题。PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 (PHLPP) 是一种蛋白激酶抑制剂,其主要作用是过去磷酸化调节细胞信号通路中的蛋白激酶 C,进而影响多种生物学过程,如癌细胞增殖、凋亡和代谢等<sup>[5]</sup>。胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (IGFBP5) 是胰岛素样生长因子结合蛋白家族的成员之一,通过结合和调节胰岛素样生长因子活性来影响癌细胞生长、凋亡和分化等过程<sup>[6-7]</sup>。鉴于此,本研究以 82 例结直肠息肉患者和 76 例肠镜检查健康者为研究对象,探讨了结直肠息肉患者的肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的关系。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年

12 月在上海中医药大学附属曙光医院内镜中心诊治的 82 例结直肠息肉患者(息肉组)和 76 例肠镜检查阴性者(对照组)的临床资料。息肉组中男 49 例、女 33 例,年龄 35~76 岁、平均(60.47±5.34)岁。对照组中男 45 例、女 31 例,年龄 37~75 岁、平均(58.63±5.42)岁。2 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:息肉组符合结直肠息肉诊断标准<sup>[8]</sup>,且经病理学检查证实;临床资料齐全;意识清晰、精神正常;依从性良好。排除标准:长期规律服用益生菌或酸奶(>3 个月);合并结肠淋巴瘤等其他结直肠疾病;合并凝血功能障碍或免疫系统疾病;合并心、肝、肺、肾等严重脏器功能不全或其他恶性肿瘤;拒不配合或中途退出患者。本研究所有研究对象均知晓本研究并签署知情同意书。本研究通过上海中医药大学附属曙光医院医学伦理委员会审批(批号:2019-733-88-01)。

## 1.2 方法

**1.2.1 结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平检测** 收集 2 组行病理学检查的结直肠组织于低温下提取 RNA,反转录为互补 RNA(cDNA)后,使用 NCBI 网站设计 PHLPP、IGFBP5 特异性引物和内参引物进行实时荧光定量 PCR 检测,计算 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平。

**1.2.2 肠道微生物菌群检测** 采集 2 组研究对象早

晨新鲜粪便,采用 16S rRNA 法测定肠道菌群结构、肠道菌群门丰度及肠道菌群属丰度。

**1.3 观察指标** (1)比较 2 组研究对象结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平。(2)比较 2 组研究对象肠道菌群结构,包括丰富度指数(Chao 指数、Ace 指数)和多样性指数(Simpson 指数)。丰富度指数越高提示样本中物种数量越多,多样性指数越低提示标本菌群多样性越高。(3)比较 2 组研究对象肠道菌群门(拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门、变形菌门)丰度。(4)比较 2 组研究对象肠道菌群属(厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、埃希菌属、不动杆菌属、拟杆菌属)丰度。(5)分析息肉组肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析息肉组肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 2 组结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平比较** 息肉组 PHLPP 相对表达水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),IGFBP5 相对表达水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 2 组肠道菌群结构比较** 息肉组 Chao 指数、Ace 指数均高于对照组 ( $P < 0.05$ ),但 2 组 Simpson 指数比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组肠道菌群门丰度比较** 息肉组拟杆菌门、梭杆菌门丰度均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),而厚壁菌门、放线菌门、变形菌门丰度均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见

表 3。

**2.4 2 组肠道菌群属丰度比较** 息肉组埃希菌属、拟杆菌属丰度均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),而厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、不动杆菌属丰度均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 息肉组患者肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性** Pearson 相关分析结果显示:息肉组患者 Chao 指数、Ace 指数和厚壁菌门、放线菌门、变形菌门、厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、不动杆菌属丰度均与结直肠组织 PHLPP 相对表达水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ),与结直肠组织 IGFBP5 相对表达水平呈正相关 ( $P < 0.05$ );息肉组患者拟杆菌门、梭杆菌门、埃希菌属、拟杆菌属丰度均与结直肠组织 PHLPP 相对表达水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ),与结直肠组织 IGFBP5 相对表达水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 1 2 组结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PHLPP	IGFBP5
息肉组	82	1.24 ± 0.19	1.35 ± 0.24
对照组	76	1.75 ± 0.33	1.04 ± 0.18
<i>t</i>		-12.012	9.129
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 2 组肠道菌群结构比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Chao 指数	Ace 指数	Simpson 指数 (%)
息肉组	82	2 635.41 ± 64.38	2 347.55 ± 58.69	6.65 ± 0.93
对照组	76	2 239.63 ± 50.52	1 957.86 ± 47.73	6.46 ± 0.87
<i>t</i>		42.760	45.575	1.323
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.188

表 3 2 组肠道菌群门丰度比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	<i>n</i>	拟杆菌门	厚壁菌门	梭杆菌门	放线菌门	变形菌门
息肉组	82	26.35 ± 3.52	15.33 ± 2.12	8.67 ± 1.15	13.61 ± 1.79	16.45 ± 2.17
对照组	76	31.66 ± 4.15	10.58 ± 1.26	13.49 ± 1.82	9.54 ± 1.28	10.82 ± 1.26
<i>t</i>		-8.694	16.952	-20.051	16.326	19.740
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 2 组肠道菌群属丰度比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	<i>n</i>	厌氧芽孢杆菌属	双歧杆菌属	埃希菌属	不动杆菌属	拟杆菌属
息肉组	82	30.34 ± 4.16	18.61 ± 2.42	11.58 ± 1.37	13.36 ± 1.72	8.15 ± 1.13
对照组	76	23.82 ± 3.08	12.75 ± 1.57	14.82 ± 1.89	10.66 ± 1.23	12.67 ± 1.54
<i>t</i>		11.126	17.903	-12.402	11.271	-21.140
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 息肉组患者肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平的相关性分析

项目	PHLPP		IGFBP5		项目	PHLPP		IGFBP5	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Chao 指数	-0.437	<0.001	0.356	<0.001	变形菌门丰度	-0.462	<0.001	0.387	<0.001
Ace 指数	-0.534	<0.001	0.512	<0.001	厌氧芽孢杆菌属丰度	-0.549	<0.001	0.506	<0.001
拟杆菌门丰度	0.282	<0.001	-0.437	<0.001	双歧杆菌属丰度	-0.417	<0.001	0.365	<0.001
厚壁菌门丰度	-0.556	<0.001	0.491	<0.001	埃希菌属丰度	0.358	<0.001	-0.291	<0.001
梭杆菌门丰度	0.459	<0.001	-0.472	<0.001	不动杆菌属丰度	-0.337	<0.001	0.558	<0.001
放线菌门丰度	-0.405	<0.001	0.447	<0.001	拟杆菌属丰度	0.414	<0.001	-0.531	<0.001

### 3 讨 论

结直肠息肉的发生机制尚未完全明确, 主要与遗传因素、环境因素和生活习惯等多种复杂因素有关<sup>[9]</sup>, 家族性腺瘤性息肉病等遗传疾病与结直肠息肉密切相关, 遗传突变可能导致肠道黏膜细胞的异常增生和癌变<sup>[10]</sup>。长期的肠道炎症, 如溃疡性结肠炎和克罗恩病, 也可能增加结直肠息肉的风险, 炎症导致黏膜受损和细胞增生, 为结直肠息肉的发生提供促进因素。缺乏运动和肥胖可导致肠道蠕动减慢, 增加结直肠黏膜暴露于有害物质的时间。此外, 高脂肪、低纤维的饮食习惯、吸烟以及酗酒等因素被认为是结直肠息肉的危险因素, 均可导致结肠或直肠黏膜细胞异常增生和癌变<sup>[11]</sup>。PHLPP 和 IGFBP5 参与细胞信号传导和生长调控, 在结直肠组织中, PHLPP 和 IGFBP5 的表达水平受到多种因素的调控, 包括遗传、环境和生活方式等, 其异常表达可能与结直肠息肉的发生和发展密切相关。因此, 研究结直肠组织中 PHLPP 和 IGFBP5 的表达水平可以帮助更好地理解疾病的病理机制, 并为相关治疗靶点的发现提供线索。

本研究发现, 息肉组 PHLPP 相对表达水平低于对照组, IGFBP5 相对表达水平高于对照组。分析原可能为 PHLPP 是肿瘤生长调节分子位点, 参与调控 Akt 的磷酸化和去磷酸化, 进而抑制肿瘤进展; 而 IGFBP5 可以促进肿瘤细胞增殖和迁移, 通过血管内皮细胞因子、细胞黏附以及血管生成等病理过程促使结直肠癌上皮细胞恶变<sup>[12]</sup>。此外, 结直肠息肉可导致局部生长因子水平的改变, 其中包括胰岛素样生长因子家族。张聪等<sup>[13]</sup>研究也指出, IGFBP5 作为胰岛素样生长因子家族的结合蛋白, 其水平在结直肠癌组织中升高, 影响细胞生长和增殖, 与临床预后相关, 可作为结直肠癌初步诊断和判断预后的标志物。此外, PHLPP 被认为参与调节细胞的代谢过程, 而代谢异常在肿瘤发展中往往具有重要作用, 结直肠息肉可导致代谢通路的改变, 其中包括 PHLPP 的调节, 从而影响其表达水平<sup>[14]</sup>。

肠道菌群结构是肠道内不同菌种的相对比例和组成, 反映肠道内各种微生物之间的相对数量和相互

关系, 而肠道菌群丰度指肠道中不同菌种的数量或密度。菌群结构和丰度的变化与疾病的发生、发展及预后密切相关, 监测其变化可以为疾病的治疗和预后评估提供重要信息。本研究结果显示, 相比于对照组, 息肉组 Chao 指数、Ace 指数升高, 厚壁菌门、放线菌门、变形菌门丰度以及厌氧芽孢杆菌属、双歧杆菌属、不动杆菌属丰度均发生上调, 表明息肉组的肠道菌群结构和肠道菌群丰度发生了改变。究其原因在于: (1) 肠道微环境改变。结直肠息肉会导致肠道微环境的改变, 包括黏膜屏障功能受损、肠道 pH 值改变等, 进而影响不同菌种在肠道中的生存和繁殖环境, 导致菌群结构和丰度发生变化<sup>[15]</sup>。(2) 炎症反应增加。结直肠息肉常伴随着肠道炎症的增加, 炎症反应的增加会影响肠道菌群的组成和数量, 为有害菌群提供生存优势, 同时抑制有益菌群的生长, 从而导致菌群结构和丰度的改变<sup>[16]</sup>。(3) 免疫系统失调。免疫系统在维持肠道菌群的稳态中发挥重要作用, 结直肠息肉常伴随着免疫系统的失调, 例如免疫抑制状态或自身免疫性疾病<sup>[17]</sup>, 都可能影响肠道菌群的结构和丰度。(4) 肠道菌群与病理生理相互作用。肠道菌群与宿主的病理生理过程存在相互作用, 例如菌群变化可影响肠道黏膜屏障的功能, 进而影响病变的发展。反之病变的发展也会影响菌群的结构和丰度<sup>[18]</sup>。(5) 饮食及生活方式。饮食和生活方式同样是影响肠道菌群的重要因素, 结直肠息肉患者常存在饮食结构和生活方式的改变, 例如高脂肪、低纤维的饮食习惯, 或者抗菌药物使用等, 这些因素都可能影响肠道菌群的结构和丰度<sup>[19]</sup>。正是这些因素的相互作用, 导致结直肠息肉患者菌群结构和丰度的改变。

本研究相关性分析结果表明, 息肉组患者肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平均有相关性。分析原因为肠道菌群与宿主免疫系统密切相关, 而 PHLPP 和 IGFBP5 等因子在免疫调节中发挥关键作用, 尤其是肠道菌群失衡能够导致肠道炎症的加剧, 而炎症反应与 PHLPP 和 IGFBP5 的表达密切相关, 肠道菌群结构和丰度的改变可通过影响炎症反应而影响这些基因的表达水平。

肠道菌群失衡还可引起宿主免疫系统的变化紊乱,从而 影响结直肠组织中 PHLPP 和 IGFBP5 的表达水平。同时肠道菌群的变化可导致肠道微环境的改变,例如肠道 pH 值、黏膜屏障功能等的改变,而上述因素可影响 PHLPP 和 IGFBP5 等基因的表达水平,并且大多数肠道共生菌可能通过与宿主相互作用影响宿主基因的表达,其中包括 PHLPP 和 IGFBP5 等基因,肠道菌群结构和丰度的改变可通过影响共生菌的种类和数量而影响这些基因的表达水平<sup>[20]</sup>。因此,在结直肠息肉患者中,肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平关系密切,可以作为结直肠息肉患者的初步诊断和病情监测的标志物。

综上所述,结直肠息肉患者肠道菌群结构和丰度均发生异常变化,且肠道菌群结构和丰度与结直肠组织 PHLPP、IGFBP5 相对表达水平有关。

### 参考文献

[1] KEMP BOHAN P M, MANKANEY G, VREELAND T J, et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future [J]. *Fam Cancer*, 2021, 20 (1): 23-33.

[2] TERAMOTO A, HAMADA S, OGINO B, et al. Updates in narrow-band imaging for colorectal polyps: narrow-band imaging generations, detection, diagnosis, and artificial intelligence [J]. *Dig Endosc*, 2023, 35 (4): 453-470.

[3] CUNNINGHAM L A, GASIOR A, KALADY M F. Management of colorectal cancer in hereditary syndromes [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2022, 31 (2): 307-319.

[4] RUSSO E, GLORIA L D, NANNINI G, et al. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy [J]. *Neoplasia*, 2023, 40: 100901.

[5] LORDÉN G, LAM A J, LEVINGS M K, et al. PHLPP signaling in immune cells [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 436: 117-143.

[6] WATERS J A, URBANO I, ROBINSON M, et al. Insulin-like growth factor binding protein 5: diverse roles in cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1052457.

[7] 张默涵, 葛振宇, 谭杨, 等. 肠道菌群与结直肠癌进展关系的临床研究探讨 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49 (6): 293-298.

[8] ROSTY C, BROSENS L A A. Pathology of gastrointestinal polyposis disorders [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2024, 53 (1): 179-200.

[9] TUBAKIHARA H, SAWAYAMA H, KOMOHARA Y,

et al. A case of familial adenomatous polyposis with protein-losing enteropathy treated by laparoscopic total colorectal resection; a literature review [J]. *Asian J Endosc Surg*, 2023, 16 (1): 77-81.

[10] UYLAS U, GUNDOGDU R, SUMER F, et al. Incidental cancer in colectomy specimens from patients with familial adenomatous polyposis: single centre experience and literature review [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38 (1): 76.

[11] YUAN Z J, YANG M Y, YUAN Y. The progress of colorectal polyposis syndrome in Chinese population [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2023, 36 (6): 391-399.

[12] DITTMER J. Biological effects and regulation of IGFBP5 in breast cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 983793.

[13] 张聪, 曹立宇. 基于肿瘤数据库分析 IGFBP5 基因在结直肠癌中的表达及意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36 (3): 375-380.

[14] TOVELL H, NEWTON A C. PHLPPing the balance: restoration of protein kinase C in cancer [J]. *Biochem J*, 2021, 478 (2): 341-355.

[15] BIONDI A, BASILE F, VACANTE M. Familial adenomatous polyposis and changes in the gut microbiota: new insights into colorectal cancer carcinogenesis [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13 (6): 495-508.

[16] BARBERIO B, SAVARINO E, VERSTOCKT B, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes and inflammatory bowel diseases: an ECCO CONFER multicentre case series [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (12): 1845-1852.

[17] ZENG X Z, WARD S E, ZHOU J Y, et al. Liver immune microenvironment and metastasis from colorectal cancer: pathogenesis and therapeutic perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (10): 2418.

[18] ARON-WISNEWSKY J, WARMBRUNN M V, NIEUW-DORP M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (2): 573-599.

[19] FODA Z H, DHARWADKAR P, KATONA B W. Preventive strategies in familial and hereditary colorectal cancer [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2023, 66: 101840.

[20] DISOMA C, ZHOU Y Z, LI S N, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in colorectal cancer: is therapeutic targeting even possible [J]. *Biochimie*, 2022, 195: 39-53.