

· 综述 ·

肠道菌群对乳腺癌化疗疗效及相关不良反应的影响概述



赵宇婷¹, 杨宇晨¹, 蔡智慧²

1. 内蒙古医科大学研究生院 (呼和浩特 010110)
2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

【摘要】随着乳腺癌发病率的上升和化疗的广泛应用,化疗药物的疗效及不良反应成为关注焦点。微生物与乳腺癌的发展及治疗反应之间存在潜在的关联,益生菌具有调节肠道菌群等作用,在乳腺癌化疗中的潜在价值日益受到重视。本文对肠道菌群对乳腺癌化疗疗效及不良反应的调节作用进行综述,预测其对化疗效果及不良反应的影响,聚焦益生菌改善乳腺癌化疗后不良反应的积极作用,为优化乳腺癌化疗方案,提高综合治疗效果,改善患者生活质量提供科学依据。

【关键词】肠道菌群; 益生菌; 化疗; 疗效; 药品不良反应

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A

Influence of intestinal flora on the efficacy of chemotherapy and related adverse reactions in breast cancer

ZHAO Yuting¹, YANG Yuchen¹, CAI Zhihui²

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China
 2. Department of Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China
- Corresponding author: CAI Zhihui, Email: czh444czh@126.com

【Abstract】 With the rising incidence of breast cancer and the widespread use of chemotherapy, the efficacy and adverse effects of chemotherapeutic agents have become a focus of attention. There is a potential association between microorganisms and breast cancer development and therapeutic response, and the potential value of probiotics with the role of regulating intestinal flora and other effects in breast cancer chemotherapy has been increasingly valued. In this paper, we review the regulatory role of intestinal flora in the efficacy of breast cancer chemotherapy and post-chemotherapy adverse reactions, predict its impact on chemotherapeutic effects and adverse reactions to chemotherapy, and focus on the positive role of probiotics in improving post-chemotherapeutic adverse reactions to breast cancer chemotherapy, to provide the scientific basis for the improvement of the quality of life of breast cancer patients, optimization of the chemotherapy regimen for breast cancer, and enhancement of the comprehensive effect of chemotherapy for breast cancer.

【Keywords】 Intestinal flora; Probiotics; Chemotherapy; Efficacy; Adverse drug reactions

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409017

通信作者: 蔡智慧, 博士, 主任医师, Email: czh444czh@126.com

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是全世界女性中最常见的肿瘤^[1]。2020 年, 新诊断的 BC 患者超过 230 万例, 已逐渐呈现流行特征^[2]。化疗是抗肿瘤治疗的基石之一, 但由于其缺乏对肿瘤的选择性^[3], 即使是最新的治疗组合也可能导致 53%~78% 的患者出现严重的治疗相关不良事件^[4], 影响患者的生活质量。同时治疗无反应性问题仍然需要解决。加强对 BC 化疗患者症状的有效管理, 是延缓疾病进展、提高患者生活质量的重要课题。宿主微生物群作为机体重要的组成部分, 近年来被认为是调节肿瘤易感性和疾病进展的重要媒介, 人体内的微环境可能是与 BC 相关的一个内部环境因素, 其导致的生态失调可能与癌变的起源、增强或调节密切相关^[5]; 因此, 肠道菌群的调节与个体化益生菌治疗相结合可能降低罹患 BC 的风险, 并有助于改善患者的预后, 这将对 BC 研究的重点产生积极影响^[6]。本文就肠道菌群对 BC 化疗疗效及相关不良反应的影响进行综述, 为提高 BC 化疗效果、改善预后提供参考依据。

1 肠道菌群与 BC 相关性

人类肠道菌群由数万亿个微生物组成, 包括 1 014 种异质细菌、病毒、古细菌和真菌, 宿主和微生物群之间的共生关系对于维持肠道平衡至关重要, 任何破坏这种关系的正常微生物组内容的扰动, 即所谓“菌群失调”, 都可能对宿主造成不良后果, 导致不同的疾病^[7]。大量研究发现, 与健康个体相比, BC 患者的肠道菌群发生了广泛改变, 表明某些菌群与 BC 的发展和治疗反应之间存在潜在关联^[8]。 α 多样性分析是微生物多样性测序分析中的一种方法, 用于评估样本内微生物群落的多样性水平; β 多样性分析是微生物多样性研究中常用的一种方法, 用于比较不同样本之间的微生物群落结构差异^[9]。一系列关于肠道菌群与 BC 之间关系的病例对照研究^[10]表明, 与健康对照组相比, BC 患者肠道菌群的 α 多样性和 β 多样性均有降低, 并且这些 BC 患者还存在肠道菌群失调, 其特征是梭状芽孢杆菌丰度增加。对比乳腺良性病变、BC 和健康对照组的肠道菌群组成, 结果显示, 与健康对照组相比, BC 和乳腺良性病变患者肠道菌群多样性呈下降趋势, 且 BC 患者的卟啉单胞菌和嗜肽菌水平更高, 而

良性乳腺病变患者的埃希菌和乳酸菌更富集^[11]。Yang 等^[12]研究发现, 相较于健康人群, 癌症患者体内的臭杆菌、丁酸单胞菌和粪原球菌的富集程度降低, 与上述研究结果一致。不仅如此, 他们还发现具有不同临床病理因素 (包括雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子 2 型受体状态和肿瘤分级) 的 BC 患者肠道菌群具有其独特丰富度。

研究^[13]表明, 肠道菌群主要可能通过调节信号通路、雌激素循环和免疫三方面来影响 BC。肿瘤的恶性演变过程受复杂的信号转导通路调控, 乳腺和肠道定植的肠毒性脆弱拟杆菌 (*Enterotoxigenic pseudobacillus fragilis*) 会分泌相对分子质量为 20 000 脆弱拟杆菌毒素, 迅速诱导乳腺上皮增生和炎症反应并促进乳腺癌的转移^[14]; 部分肠道菌群具有 β -葡萄糖醛酸酶活性 (β -glucuronidase, GUS), 可以使共轭形式的雌激素解偶联, 重吸收进入循环中调节雌激素水平。研究^[15]显示, 肠道菌群多样性降低、雌激素受体丰度升高、GUS 数量及活性的增加可促进雌激素通过肠肝循环入血, 导致人体内雌激素浓度增加, 加速促进激素受体阳性乳腺癌的发生; 穿透肠道屏障的肠道菌群进入乳腺后, 细菌脂多糖可触发免疫反应, 肿瘤相关巨噬细胞被激活并吞噬抗原, 形成炎症微环境, 产生攻击性活性氧自由基并削弱人体抗肿瘤的免疫反应^[16]。

以上结果表明, 肠道菌群与 BC 关系密切, 一定程度上影响着乳腺癌的发生、进展甚至治疗。

2 肠道菌群对 BC 化疗疗效及不良反应的调节作用

2.1 肠道菌群预测化疗效果

肠道菌群可以调节宿主的新陈代谢、炎症和免疫反应, 而这恰好是肿瘤发生发展和人体细胞增殖失调的关键因素, 也正是通过这些生理途径, 肠道菌群被证明会影响化疗反应^[17]。微生物群可能通过代谢外源性化疗药物、调节免疫反应或直接通过其短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 代谢产物影响局部炎症和肠道屏障功能来影响治疗结果^[18]。

肠道菌群可以通过许多关键机制调节化疗药物疗效, 即易位、免疫调节、代谢、酶降解以及减少多样性和生态变异^[19]。有研究^[20]表明, 与

低度或中度多样性的微生物群相比，高度多样化的粪便微生物组支持更长的无进展生存期。对于微生物群组成的相对丰度，有研究^[10]显示，新辅助化疗有效组和无效组患者56种细菌的丰度存在差异，与新辅助化疗有效组相比，无效组厚壁菌门的主要成分水平降低，而拟杆菌门的水平相对于有效组升高，并且新辅助化疗无效组表现出更高的促炎细菌拟杆菌的丰度。Di Modica等^[21]研究发现，接受含曲妥珠单抗的新辅助化疗患者中，疗效为完全缓解的患者表现出更高的微生物群 α 多样性，包括梭菌科、双歧杆菌科和普雷沃菌科，而无反应患者的拟杆菌丰度较高， α 多样性较低。提示微生物群多样性趋势通常与患者对化疗的反应和预后有关，且特定的肠道菌群也可能作为预测治疗反应的潜在生物标志物。

2.2 肠道菌群对化疗不良反应的影响

除了影响化疗疗效外，肠道菌群还可能影响化疗药物不良反应的发生。Terrisse等^[22]分析了粪便微生物群特征与各种化疗后不良反应的关系，发现肠道菌群 β 多样性可预测神经不良反应、体重增加、便秘或潮热，且梭菌科尤其与神经系统不良反应有关。Nguyen等^[23]对301例新诊断BC患者化疗前肠道微生物丰度和组成、个体微生物分类群与化疗后相关不良反应进行研究，发现化疗前肠道菌群 α 多样性与严重的血液学毒性中性粒细胞减少风险呈反比；互营养菌门高丰度与降低化疗后严重中性粒细胞减少症风险成正相关。相反，厚壁菌门的富集与则与化疗后严重中性粒细胞减少症风险成负相关；42种细菌与严重恶心/呕吐呈正相关，这些细菌都属于梭状芽胞杆菌科、颤螺旋菌科和瘤胃菌科。

3 益生菌改善BC化疗后不良反应

益生菌被定义为“活的、非致病的微生物，当以足够的量施用，可能会给宿主带来健康益处”^[24]，是在对抗人类疾病中作为预防和辅助疗法安全使用数百年的肠道菌群。常用的益生菌包括双歧杆菌属、乳杆菌属、链球菌属、酵母菌属、肠球菌属、片球菌属和芽孢杆菌属^[25]。益生菌最重要的特性之一是产生抗生素、抗癌物或其他对一般健康和药物特性有益的化合物等物质。

益生菌通过确保菌群之间的平衡来稳定肠道

微生物群，这对生物体的正常功能至关重要。它们还能恢复受到干扰的微生物群，并在维持肠道稳态中发挥建设性作用^[26]。益生菌的抗癌机制主要包括肿瘤抑制基因的激活和细胞周期的维持，促炎细胞因子的失活，以及通过抑制 β -连环蛋白(β -catenin)和核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)的核易位而使癌基因失活^[27]。

益生菌具有减轻化疗不良反应的能力，特别是与肠道有关的不良反应^[28]。癌症患者化疗后腹泻等消化道不良反应和黏膜炎较为常见，其主要机制为，化疗后肠道细菌激活Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)导致NF- κ B通过多种信号通路上调，导致肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin IL)-6、IL-1 β 等炎症细胞因子的产生和扩增，加重炎症反应^[29]，最终导致黏膜炎。研究^[30]表明，益生菌能下调TLR表达，分泌可能抑制TNF- α 进入血液单核细胞的代谢物，以及抑制肠细胞中的NF- κ B信号传导，进而抑制肠道炎症，对黏膜炎具有缓解作用。另外，益生菌混合物在一定程度上可防止化疗药物诱导的肠道损伤，具有抗炎和止吐特性^[31]。故益生菌干预可能通过改变肠道细菌组成，从而改善癌症患者的健康状况，减轻其症状。有研究^[32]将BC模型小鼠分为2组，对照组小鼠给予卡培他滨化疗同时食用非发酵牛奶，实验组给予卡培他滨化疗同时食用酪乳杆菌发酵的牛奶，结果显示，实验组小鼠体重减轻、腹泻、黏膜炎、红细胞计数减少、白细胞计数减少等不良反应明显减轻。嗜酸乳杆菌、加氏乳杆菌、发酵乳杆菌和鼠李糖乳杆菌通过上调黏附连接蛋白E-钙黏蛋白的表达来促进肠道屏障的完整性^[33]。鼠李糖乳杆菌是与癌症相关的研究最广泛的益生菌，以抗炎特性而闻名，它的存在改变了肠道上皮细胞中的基因表达，以抗炎为特征，与IL-6和IL-8等炎症因子的下调相关^[18, 34]。Juan等^[35]进行的2项随机对照试验，观察化疗期间服用益生菌补充剂或安慰剂患者粪便微生物群与不良反应发生率的差异，结果表明化疗期间补充益生菌的患者认知功能障碍、便秘和呕吐发生率均较低。另一项对照试验^[36]结果显示，与安慰剂组相比，益生菌组的拟杆菌(通常与不良结果相关)和厌氧菌的丰度显著降低。总体上，

益生菌的补充与化疗不良反应减少有关。

此外, 多项临床研究显示益生菌对癌症发展具有预防作用。此前有研究调查 1 010 例 BC 患者和 1 950 例非 BC 患者饮用酸奶制品的情况, 发现随着酸奶摄入量的增加, BC 发生风险显著降低^[5]。另一项研究^[13]表明, 从青春期开始食用含有干酪乳杆菌的发酵豆奶可降低日本女性患 BC 的风险。

4 结语

关于 BC 和肠道菌群的研究显示了复杂的相互联系。微生物群的多样性和特定的细菌组合可以用来预测哪些患者可能有良好的预后和对化疗的反应。微生物群的多样性也可以用来预测发生化疗不良反应的可能性。利用益生菌治疗改变肠道菌群是平衡肠道微生物群的一种传统方法, 添加益生菌补充剂可能有助于减轻预期的不良反应。先前的研究表明, 人类肠道菌群可能在癌症发生和治疗结果中发挥重要作用, 但这一因素尚未纳入治疗方案, 因此需要更大规模的研究来确定相对一致的微生物群组合对 BC 的治疗作用, 同时还需要进一步研究来确定通过益生菌进行安全控制特定微生物群丰度的最佳策略, 并对其疗效、风险和长期影响也需要进行严格评估。

更好地确定微生物群与 BC 相互作用并开发新的治疗方法以减轻 BC 患者的症状或改善预后将是至关重要的。肠道菌群丰富, 微生物组概况可以帮助临床医生预测患者对治疗的反应或干预的目标, 菌群组成可作为 BC 患者个性化治疗的参考, 添加益生菌方案可作为乳腺癌常规治疗的辅助手段, 在推进个性化医疗方面具有尚未开发的潜力。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Kim J, Haffty BG. Genetic factors in the screening and imaging for breast cancer[J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(5): 378–383. DOI: [10.3348/kjr.2023.0012](https://doi.org/10.3348/kjr.2023.0012).
- 2 Farhat EK, Sher EK, Džidić-Krivić A, et al. Functional biotransformation of phytoestrogens by gut microbiota with impact on cancer treatment[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 118: 109368. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2023.109368](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109368).
- 3 张晓青, 刘帅, 张凯, 等. 德曲妥珠单抗治疗乳腺癌有效性

- 和安全性的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(5): 539–548. [Zhang XQ, Liu S, Zhang K, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer [J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(5): 539–548.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.2024.03034](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.2024.03034).
- 4 Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1817–1828. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).
 - 5 郑雅琦, 秦子涵, 盛世盈, 等. 微生物群与乳腺癌相关性的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(5): 581–585. [Zheng YQ, Qin ZH, Sheng SY, et al. Progress of research on the correlation between microbiota and breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Control*, 2022, 14(5): 581–585.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-5671.2022.05.18](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5671.2022.05.18).
 - 6 Wang N, Sun T, Xu J. Tumor-related microbiome in the breast microenvironment and breast cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(16): 4841–4848. DOI: [10.7150/jca.58986](https://doi.org/10.7150/jca.58986).
 - 7 Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, et al. Breast cancer and its relationship with the microbiota[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(8): 1747. DOI: [10.3390/ijerph15081747](https://doi.org/10.3390/ijerph15081747).
 - 8 Zhu J, Liao M, Yao Z, et al. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 136. DOI: [10.1186/s40168-018-0515-3](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0515-3).
 - 9 卢凡, 袁颖颖, 靳晶晶, 等. 基于微生物多样性测序分析狼疮性肾炎患者肠道菌群特征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2024, 33(4): 315–320. [Lu F, Yuan YY, Jin JJ, et al. Characteristics of intestinal flora in lupus nephritis patients based on microbial diversity sequencing[J]. *Journal of Nephrology and Dialysis Renal Transplantation*, 2024, 33(4): 315–320.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-298X.2024.04.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-298X.2024.04.003).
 - 10 Li Y, Dong B, Wu W, et al. Metagenomic analyses reveal distinct gut microbiota signature for predicting the neoadjuvant chemotherapy responsiveness in breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 865121. DOI: [10.3389/fonc.2022.865121](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865121).
 - 11 Ma Z, Qu M, Wang X. Analysis of gut microbiota in patients with breast cancer and benign breast lesions[J]. *Pol J Microbiol*, 2022, 71(2): 217–226. DOI: [10.33073/pjm-2022-019](https://doi.org/10.33073/pjm-2022-019).
 - 12 Yang P, Wang Z, Peng Q, et al. Comparison of the gut microbiota in patients with benign and malignant breast tumors: a pilot study[J]. *Evol Bioinform Online*, 2021, 17: 11769343211057573. DOI: [10.1177/11769343211057573](https://doi.org/10.1177/11769343211057573).
 - 13 Laborda-Illanes A, Sanchez-Alcoholado L, Dominguez-Recio ME, et al. Breast and gut microbiota action mechanisms in breast cancer pathogenesis and treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2465. DOI: [10.3390/cancers12092465](https://doi.org/10.3390/cancers12092465).
 - 14 Pariad S, Wu S, Siddharth S, et al. A procarcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates notch and β -catenin axes[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1138–1157. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-)

- 20–0537.
- 15 Hu S, Ding Q, Zhang W, et al. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2236749. DOI: [10.1080/19490976.2023.2236749](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236749).
 - 16 Yang Y, Li L, Xu C, et al. Cross-talk between the gut microbiota and monocyte-like macrophages mediates an inflammatory response to promote colitis-associated tumorigenesis[J]. Gut, 2020, 70(8): 1495–1506. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-320777](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320777).
 - 17 Villéger R, Lopès A, Carrier G, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment?[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4584. DOI: [10.3390/ijms20184584](https://doi.org/10.3390/ijms20184584).
 - 18 Sampsel K, Hao D, Reimer RA. The gut microbiota: a potential gateway to improved health outcomes in breast cancer treatment and survivorship[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9239. DOI: [10.3390/ijms21239239](https://doi.org/10.3390/ijms21239239).
 - 19 Bruce E, Makaranka S, Urquhart G, et al. Does the gut microbiome environment influence response to systemic breast cancer treatment?[J]. Explor Target Antitumor Ther, 2021, 2(4): 374–384. DOI: [10.37349/etat.2021.00051](https://doi.org/10.37349/etat.2021.00051).
 - 20 Chen J, Douglass J, Prasath V, et al. The microbiome and breast cancer: a review [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(3): 493–496. DOI: [10.1007/s10549-019-05407-5](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05407-5).
 - 21 Di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81(8): 2195–2206. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-20-1659](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1659).
 - 22 Terrisse S, Derosa L, Iebba V, et al. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(9): 2778–2796. DOI: [10.1038/s41418-021-00784-1](https://doi.org/10.1038/s41418-021-00784-1).
 - 23 Nguyen SM, Tran HTT, Long J, et al. Gut microbiome in association with chemotherapy-induced toxicities among patients with breast cancer[J]. Cancer, 2024, 130(11): 2014–2030. DOI: [10.1002/encr.35229](https://doi.org/10.1002/encr.35229).
 - 24 Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, et al. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: prevention and complementary therapy[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(27): 3370–3382. DOI: [10.3748/wjg.v28.i27.3370](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3370).
 - 25 Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(1). DOI: [10.1002/mnfr.201600240](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240).
 - 26 Summer M, Ali S, Fiaz U, et al. Therapeutic and immunomodulatory role of probiotics in breast cancer: a mechanistic review[J]. Arch Microbiol, 2023, 205(8): 296. DOI: [10.1007/s00203-023-03632-7](https://doi.org/10.1007/s00203-023-03632-7).
 - 27 Badgeley A, Anwar H, Modi K, et al. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: mechanistic perspectives[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(1): 188494. DOI: [10.1016/j.bbcan.2020.188494](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188494).
 - 28 Linn YH, Thu KK, Win NHH. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(2): 638–647. DOI: [10.1007/s12602-018-9408-9](https://doi.org/10.1007/s12602-018-9408-9).
 - 29 Sougiannis AT, Vanderveen BN, Davis JM, et al. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5): G712–G719. DOI: [10.1152/ajpgi.00380.2020](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2020).
 - 30 Iaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, et al. Mechanisms of action of probiotics[J]. Adv Nutr, 2019, 10(suppl_1): S49–S66. DOI: [10.1093/advances/nmy063](https://doi.org/10.1093/advances/nmy063).
 - 31 Wu Y, Wu J, Lin Z, et al. Administration of a probiotic mixture ameliorates cisplatin-induced mucositis and pica by regulating 5-HT in rats[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9321196. DOI: [10.1155/2021/9321196](https://doi.org/10.1155/2021/9321196).
 - 32 Méndez Utz VE, Pérez Visñuk D, Perdígón G, et al. Milk fermented by *Lactobacillus casei* CRL431 administered as an immune adjuvant in models of breast cancer and metastasis under chemotherapy[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(1): 327–340. DOI: [10.1007/s00253-020-11007-x](https://doi.org/10.1007/s00253-020-11007-x).
 - 33 Hummel S, Veltman K, Cichon C, et al. Differential targeting of the E-Cadherin/β-Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(4): 1140–1147. DOI: [10.1128/AEM.06983-11](https://doi.org/10.1128/AEM.06983-11).
 - 34 Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(1): 38. DOI: [10.3390/cancers11010038](https://doi.org/10.3390/cancers11010038).
 - 35 Juan Z, Chen J, Ding B, et al. Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 161: 10–22. DOI: [10.1016/j.ejca.2021.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.006).
 - 36 Juan Z, Qing Z, Yongping L, et al. Probiotics for the treatment of docetaxel-related weight gain of breast cancer patients—a single-center, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial[J]. Front Nutr, 2021, 8: 762929. DOI: [10.3389/fnut.2021.762929](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.762929).

收稿日期: 2024年02月04日 修回日期: 2024年11月19日

本文编辑: 杨燕 洗静怡