

# 曲氟尿苷替匹嘧啶与益生菌在结直肠癌中的研究进展



李世琦<sup>1</sup>, 苏日古嘎<sup>1</sup>, 杨宇晨<sup>2</sup>, 赵宇婷<sup>2</sup>, 官佳宇<sup>2</sup>, 张 娇<sup>2</sup>, 蔡智慧<sup>3</sup>

1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生院 (内蒙古包头 014010)
2. 内蒙古医科大学研究生院 (呼和浩特 010000)
3. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 (呼和浩特 010010)

**【摘要】** 曲氟尿苷替匹嘧啶 (TAS-102) 作为一种新型氟尿嘧啶类化疗药物, 其独特的药理作用可有效克服结直肠癌 (CRC) 对氟尿嘧啶的耐药性, 为晚期 CRC 患者提供了重要治疗选择。益生菌则通过调节肠道菌群稳态、调节宿主免疫应答等机制, 在 CRC 预防和辅助治疗中展现出独特价值。值得注意的是, 化疗药物与益生菌联合应用, 不仅可通过协同增效提升抗肿瘤活性, 还能减轻化疗药物引起的多种不良反应。基于此, 本文系统综述 TAS-102 的药理特性、阐述其联合其他抗肿瘤药物的协同效应。重点总结氟尿嘧啶类药物联合益生菌增效减毒的作用, 深入探讨 TAS-102 与益生菌联合使用的潜在价值, 为优化 CRC 精准治疗提供新的研究方向, 为改善患者生活质量提供科学依据。

**【关键词】** 曲氟尿苷替匹嘧啶; 结直肠癌; 益生菌; 联合治疗

**【中图分类号】** R 979.1 **【文献标识码】** A

## Research progress of trifluridine-tipiracil and probiotics in colorectal cancer

LI Shiqi<sup>1</sup>, SU Riguga<sup>1</sup>, YANG Yuchen<sup>2</sup>, ZHAO Yuting<sup>2</sup>, GONG Jiayu<sup>2</sup>, ZHANG Jiao<sup>2</sup>, CAI Zhihui<sup>3</sup>

1. Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China
2. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China
3. Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China

Corresponding author: CAI Zhihui, Email: czh444czh@126.com

**【Abstract】** Trifluridine-tipiracil (TAS-102), as a novel fluorouracil-based chemotherapeutic agent, effectively overcomes fluorouracil resistance in colorectal cancer (CRC) through its unique pharmacological mechanisms, providing a critical treatment option for advanced CRC patients. Probiotics have shown unique value in CRC prevention and adjuvant therapy by regulating intestinal flora homeostasis and modulating host immune response. It is worth noting that the combination of chemotherapeutic drugs and probiotics not only enhances the anti-tumor activity through synergistic effects, but also reduces the adverse effects caused by chemotherapeutic drugs. Based on this, this paper systematically reviews the pharmacological properties of TAS-102 and describes its synergistic effects in combination with other antitumor drugs. It also summarizes the synergistic

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411004

基金项目: 希思科-齐鲁肿瘤研究基金项目 (Y-QL202201-0036)

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

effect of fluorouracil drugs combined with probiotics to enhance the effectiveness and reduce the toxicity, and discusses the potential value of the combination of TAS-102 and probiotics, which provides a new research direction for optimizing the precision treatment of CRC and a scientific basis for improving the quality of life of patients.

**【Keywords】** Trifluridine-tipiracil; Colorectal cancer; Probiotics; Combination therapy

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消化道肿瘤之一, 其发病率及死亡率分别居全球第 3 位和第 2 位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。在中国, CRC 的发病率和死亡率同样处于高位, 严重危害患者健康和生命安全<sup>[2]</sup>。约 15%~30% 的 CRC 患者在初诊时已发生远处转移<sup>[3]</sup>。另有 25% 的患者在根治性手术后将发展为转移性疾病<sup>[2]</sup>。远处转移是 CRC 患者死亡的主要原因。对于转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC), 全身化疗、靶向治疗、免疫治疗等是延长患者生存期的主要治疗手段。多数患者治疗目标是延长总生存期 (overall survival, OS) 并维持生活质量, 然而, mCRC 因其高度异质性和药物抵抗性, 即使治疗取得进展, 总体存活率仍很低, 5 年生存率约为 14%<sup>[4]</sup>。mCRC 患者的管理对于提高生存率和生活质量至关重要。晚期 CRC 以化疗联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗治疗为主, 让许多患者获益, 但由于肿瘤耐药性的出现, 患者疾病进展后迫切需要三线及以上治疗方案。且在经过前线治疗后患者身体状况往往较差, 三线治疗通常以单药为主。

曲氟尿苷替匹嘧啶 (trifluridine-tipiracil, TAS-102) 作为一种新型细胞毒性抗肿瘤药物, 目前已在全球多个国家和地区获批用于晚期 CRC 的三线治疗, 并在临床实践中广泛应用。虽然 TAS-102 单药在 mCRC 的治疗中有良好的前景, 而与其他药物联用, 有望进一步提高抗肿瘤效果, 特别是对于早期 mCRC 的治疗。目前, 针对 TAS-102 的联合治疗方案在持续而深入地探索中。临床研究<sup>[5]</sup>表明 TAS-102 与多种抗癌药物具有良好的协同活性, 可有效延长患者的生存期。然而, 同多数化疗药物一样, TAS-102 在治疗过程中可能伴随中性粒细胞减少、腹泻、疲劳等不良反应, 这些不良反应对患者的生活质量构成挑战。值得注意的是, 近年来研究<sup>[6-7]</sup>表明, 化疗所致不良反应与肠道菌群失衡有关, 肠道菌群失衡又与癌症的发生发展息息相关。而益生菌可以

促进肠内菌群的常态平衡, 协助抗癌以及减轻化疗不良反应, 从而提高患者生活质量。本文阐述 TAS-102 的药理作用、联合其他抗肿瘤手段在晚期 CRC 的应用, 并回顾益生菌在 CRC 中的应用, 探讨 TAS-102 联合益生菌治疗晚期 CRC 的潜在价值, 旨在为晚期 CRC 患者的治疗提供更多的依据。

## 1 TAS-102在CRC治疗中的综合应用

### 1.1 TAS-102的药理作用

TAS-102 是由曲氟尿苷 (trifluridine, FTD) 和胸苷磷酸化酶抑制剂 (thymidine phosphorylase inhibitor, TPI) 按一定比例组成的复合新型氟尿嘧啶类药物。FTD 是 TAS-102 的活性细胞毒性成分, 通过抑制胸苷酸合成酶 (thymidylate synthetase, TS), 阻断 DNA 合成而发挥抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>, 但单独口服后血浆 FTD 水平非常低, 且会被胸苷磷酸化酶 (thymidine phosphorylase, TP) 迅速降解为无活性形式。TPI 可抑制 TP 降解肝脏和肠道中的 FTD, 显著提高 FTD 口服后的生物利用度, 产生更持久和可持续的反应<sup>[9]</sup>, TPI 也可能通过阻断肿瘤血管和调节患者的免疫功能发挥抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。与单独使用 FTD 相比, 服用 FTD+TPI 的小鼠不良反应发生率较低。最佳的 FTD:TPI 摩尔比是 1:0.5, 可使血浆中 FTD 水平达到最高, 且可实现抗肿瘤活性和安全性之间良好的平衡<sup>[10]</sup>。

FTD 被胸苷激酶 (thymidine kinase, TK) 磷酸化, 转化为三氟甲基脱氧尿苷 5'-单磷酸 (trifluoromethyl deoxyuridine 5'-monophosphate, F3dTMP)。F3dTMP 进一步磷酸化后, 形成三氟甲基脱氧尿苷 5'-三磷酸 (trifluoromethyl deoxyuridine 5'-triphosphate, F3dTTP), F3dTTP 被整合到 DNA 中, 使 DNA 链断裂而导致细胞死亡。此外, FTD 掺入肿瘤组织 DNA 的含量明显高于其掺入正常组织 DNA 的含量<sup>[11]</sup>, 具有更好的抗肿瘤特性, 被认为是 FTD 诱导细胞毒性

的主要机制。TS 催化的反应对 DNA 的合成至关重要<sup>[12]</sup>，TS 催化脱氧尿苷单磷酸（deoxyuridine monophosphate, dUMP）转化为脱氧胸苷单磷酸（deoxythymidine monophosphate, dTMP），dTMP 随后被磷酸化，并最终形成脱氧胸苷三磷酸（deoxythymidine triphosphate, dTTP）并入 DNA<sup>[13-14]</sup>。F3dTMP 能与 TS 形成共价复合物，抑制 dUMP 转化为 dTMP，使 dUMP 积累过多，而错误地掺入 DNA 双链，结果导致 DNA 链断裂发生，致使细胞死亡<sup>[15]</sup>。研究<sup>[13]</sup>表明，F3dTMP 不会与 TS 形成稳定的三元复合物，且 FTD 依赖性 TS 抑制在 FTD 去除后迅速下降，表明其对 TS 的抑制作用并不明显。这种 TS 抑制作用与氟尿嘧啶（fluorouracil, 5-FU）的抑制作用不同。

## 1.2 TAS-102可克服对基于5-FU制剂的耐药性

人 CRC 上皮细胞 DLD-1 对 5-FU 的主要耐药机制是乳清酸磷酸核糖基转移酶（orotate phosphoribosyl transferase, OPRT）活性的显著下降，导致 RNA 组分中 5-FU 的细胞吸收减少<sup>[16]</sup>。在胃癌细胞系 NUGC3 中，5-FU 耐药的主要机制是由于 OPRT 和尿苷磷酸化酶活性降低，不是由于 TS 水平的变化或 TS 突变所致<sup>[17]</sup>。尽管 TS 表达高于亲本细胞系，但 FTD 在 5-FU 耐药胃癌细胞系 MKN-74 和 KATO III 中表现出显著的细胞毒性<sup>[18]</sup>。以上结果表明，TAS-102 能够克服 5-FU 制剂的耐药性，因为 TAS-102 的主要细胞毒性机制是错误掺入 DNA 双链，与 5-FU 的主要代谢酶（如 TS 和 OPRT）无关。此外，与 5-FU 不同，FTD 不会在癌细胞系中引发导致耐药性的自噬生存反应<sup>[19]</sup>。在小鼠异种移植模型中，FTD 对 5-FU 敏感和耐药的肿瘤细胞均具有抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。上述研究表明，TAS-102 对 5-FU 敏感及耐药的肿瘤均有显著抗肿瘤活性。

## 1.3 TAS-102的安全性

TAS-102 在 CRC 三线治疗中表现出显著疗效，但药物安全性同样是临床关注的重点。多项临床研究<sup>[20-22]</sup>结果显示，使用 TAS-102 的患者出现了多种 3~4 级不良事件，其中，血液学相关的不良事件较为突出，包括贫血、中性粒细胞减少、白细胞减少症等，同时还伴有腹泻、疲劳、食欲下降、高胆红素血症等非血液学症状。不过使用 TAS-102 治疗的患者中，很少出现与使用

5-FU 相关的 3~4 级口腔炎、手足综合征和冠状动脉痉挛等不良事件。且这些不良事件是可控、可逆的。患者可以通过对症治疗、暂停用药或剂量调整控制不良事件的发生。RECOURSE 试验<sup>[20]</sup>和亚太 TERRA 研究<sup>[23]</sup>结果表明 TAS-102 三线治疗 mCRC 能显著延长患者的生存期，同时具有一致的安全性及疗效，可降低患者的死亡和疾病进展风险。

## 2 TAS-102联合其他治疗手段应用于CRC

### 2.1 联合放疗

Matsuoka 等<sup>[24]</sup>研究显示 FTD 可能作为潜在的放疗增敏剂，通过促进 DNA 双链断裂以及增加凋亡蛋白的数量以增强电离辐射的功效。研究<sup>[25]</sup>显示 TPI 在体内外均可增强 CRC 放射治疗的效果，该效果可能与抑制血管生成和 DNA 修复系统的激活有关，表明 TPI 具有放射增敏作用。Rothkamm 等<sup>[26]</sup>的动物实验结果显示，相对于单独放疗，TAS-102 联合放疗倾向于进一步延迟肿瘤生长，但研究并未提出显著证据表明 FTD/TPI 介导的体内放射增敏作用。目前已有多项 TAS-102 联合放疗治疗 CRC 的研究正在进行开展（如 NCT04177602），期待后续结果公布，为今后 CRC 患者的治疗提供新思路。

### 2.2 联合靶向治疗

C-TASK FORCE 研究<sup>[27]</sup>和 DANISH 研究<sup>[28]</sup>结果显示，TAS-102 联合贝伐珠单抗可将中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）分别延长为 3.7、4.6 个月。2023 年公布的 SUNLIGHT 研究<sup>[29]</sup>结果显示，相较于 TAS-102 单药治疗，TAS-102 联合贝伐珠单抗具有更长的生存获益，两组的中位 OS 分别为 10.8、7.5 个月。目前，TAS-102 联合贝伐珠单抗治疗方案被《中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南（2024 版）》<sup>[30]</sup>I 级推荐用于晚期 CRC 患者的治疗。一项开放、随机的 III 期 SOLSTICE 试验<sup>[31]</sup>评估比较 TAS-102 联合贝伐珠单抗与卡培他滨联合贝伐珠单抗在无法切除、不适合强化治疗的 mCRC 患者中的疗效，两组中位 PFS 分别为 9.4、9.3 个月，中位 OS 分别为 19.74、18.59 个月。对于不适合强化化疗人群的一线治疗，在 PFS 和 OS 方面，两组显示了相近的疗效。TAS-102 联合贝伐单抗是该类人群

另一可行的替代方案，期待未来开展更多高质量临床试验予以验证。

一项探索 TAS-102 和呋喹替尼联合治疗 CRC 的临床疗效和药物毒性的回顾性研究<sup>[32]</sup>结果显示，客观反应率（objective response rate, ORR）和疾病控制率（disease control rate, DCR）分别为 9.4%、75%，PFS 和 OS 中位数分别为 6.3、13.5 个月。一项 II 期临床试验<sup>[33]</sup>旨在探索 TAS-102 联合 TKI 呋喹替尼治疗 mCRC 疗效及安全性，目前方案的中位 PFS 已超过 6 个月，安全性良好，期待后续最终结果。目前 TAS-102 联合其他抗血管生成药物的临床研究也在进行中，包括联合瑞戈非尼的研究（NCT03305913）等。

VELO 研究<sup>[34]</sup>将帕尼单抗联合 TAS-102 作为 RAS 野生型 mCRC 的三线治疗进行了再挑战，结果显示，与单药相比联合用药的中位 PFS 显著增加。

## 2.3 联合免疫治疗

临床前研究<sup>[35]</sup>结果显示，FTD/TPI 与程序性死亡受体（programmed death-1, PD-1）拮抗剂联用时，展现出协同抗癌效应，然而，在 II 期试验中，针对难治性微卫星稳定（microsatellite stability, MSS）型 mCRC 患者，TAS-102 与纳武利尤单抗联合治疗未能显著提升患者的生存获益。该现象可能进一步凸显出 MSS 和微卫星不稳定（microsatellite instability, MSI）型肿瘤之间的生物学差异。MSI 型肿瘤由于高突变负荷和新抗原，对免疫治疗高度敏感，而 MSS 型 CRC 由于低突变负荷和免疫原性较弱，往往对免疫治疗的响应欠佳。在另一项 I 期试验<sup>[36]</sup>同样证实，免疫检查点抑制剂联合 TAS-102 未能显示出良好的疗效。该联合治疗方案仍需要大样本研究进一步验证，以明确其在临床治疗中的价值和可行性。

## 2.4 联合化疗

在一项开放的单臂 Ib 期试验<sup>[37]</sup>纳入 41 例既往用 5-FU、奥沙利铂等治疗的 mCRC 患者，OS 为 6.8 个月，中位 PFS 为 2.7 个月，ORR 为 2.4%，研究结果显示针对既往已出现奥沙利铂耐药情况的患者群体而言，TAS-102 与奥沙利铂联合治疗的方案，仍展现出良好的有效性，安全性评估结果显示，两种药物联用不会产生协同不良反应，即使在各自全剂量给药的情况下，联合用药仍具有良好的安全性。日本开展的一项 I 期试验<sup>[38]</sup>中，

10 例难治性 mCRC 患者采用 TAS-102 联合伊立替康治疗，其中 2 例实现了部分缓解，持续缓解时间分别为 112、799 d。以上研究表示 TAS-102 联合化疗安全性可接受，值得进一步探索和研究。

## 3 益生菌在CRC防治中的应用探索

### 3.1 益生菌预防和治疗CRC潜在机制

益生菌目前被定义为“活的微生物，当摄入量足够的量时，会给宿主带来健康益处”<sup>[39]</sup>。最常见的益生菌是乳酸菌和双歧杆菌两个属，它们天然存在于人体消化系统中，能有效分解糖和产生乳酸<sup>[40]</sup>。近年来，益生菌在 CRC 中的应用备受关注，众多研究表明，益生菌具有抗 CRC 的作用，可通过多种途径预防和治疗 CRC<sup>[41]</sup>。如酪蛋白乳杆菌 BL23 能调节 T 细胞种群，并促进调节白细胞介素 6（interleukin-6, IL-6）、IL-17、IL-10 和转化生长因子- $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ）等细胞因子的表达，有效抑制 CRC 的发展<sup>[42]</sup>。Mager 等<sup>[43]</sup>研究发现双歧杆菌分泌的肌苷代谢物能刺激 Th1 细胞的分化，进一步推动抗肿瘤免疫过程。另一项研究<sup>[44]</sup>发现，益生菌衍生物通过激活 c-Jun 氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）途径，以触发肿瘤细胞凋亡来抑制 CRC 的进展。研究<sup>[45]</sup>显示，乳杆菌也表现出预防 CRC 的效果，通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）、环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）和核因子  $\kappa$ B-p6（nuclear factor kappa-B-p6, NF- $\kappa$ B-p6）的表达，减少了 *Bcl-2* 基因的表达，并增加了原凋亡蛋白 Bax、Casp3 和 p53 的表达，以发挥抗癌作用。此外，益生菌还可以增加抗癌物质短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）的产生，SCFAs 可以抑制炎症反应、诱导或抑制自噬，从而抑制癌细胞的增殖或诱导细胞凋亡<sup>[46]</sup>。Hibberd 等<sup>[47]</sup>研究发现，接受益生菌治疗的患者，肠道中产丁酸菌群的丰度显著增加，其通过抑制细胞增殖、减少干扰素- $\gamma$ （interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ）介导的炎症，促进细胞凋亡和肿瘤抑制基因表达，改善肠屏障功能等，在 CRC 中发挥着有益的作用。在 CRC 的发展过程中，炎症是极其重要的因素<sup>[48]</sup>。益生菌可抑制肠细胞中的 NF- $\kappa$ B 信号传导来减少炎症

因子, 缓解胃肠道炎症, 降低炎症相关 CRC 的发生率<sup>[39]</sup>。肠道屏障失效可能导致癌症发生<sup>[49]</sup>, 益生菌可以保护肠道屏障完整, 降低 CRC 的风险。乳杆菌可以增强自然杀伤细胞的杀伤作用, 促进树突状细胞释放 IL-12, 从而抑制 CRC 的发生<sup>[50]</sup>。尽管益生菌预防和治疗 CRC 的机制尚未完全明晰, 但目前认为益生菌通过调节肠道微生态平衡、增强肠道屏障功能、调节免疫功能、抑制肿瘤细胞生长和诱导凋亡以及降低致癌物质的产生和活性等多种潜在机制, 在预防和治疗 CRC 方面发挥着重要作用。

### 3.2 益生菌联合氟尿嘧啶类药物治疗 CRC 的增效减毒作用

一项体外研究<sup>[51]</sup>发现, 乳酸菌株的细胞提取物与 5-FU 联用可通过激活 caspase-9, caspase-3 并伴随促凋亡蛋白表达上调和抗凋亡蛋白表达下调诱导人类结肠癌细胞系 HT-29 细胞凋亡。此外, 联合干预显著提升细胞因子 IL-17A、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的分泌, 进而增强抗肿瘤免疫力。Budu 等<sup>[52]</sup>研究也证实, 益生菌无论单用或与 5-FU 联用, 均可通过增加 Bax、Bid、Bad 和 Bak 凋亡蛋白表达以及抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 表达, 诱发 CRC 细胞凋亡。在 CRC 小鼠模型中, 鼠李糖乳杆菌与 5-FU 的联合应用显著下调了 K-ras 和 Treg/IL-10 的转录水平, 展现出积极的免疫调节作用, 有效抑制了肿瘤的发生与发展<sup>[53]</sup>。An 等<sup>[54]</sup>研究证实, 产生  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的植物乳杆菌激活 GABA 受体信号通路显著抑制 5-FU 耐药性 CRC 细胞的侵袭转移潜能, 并下调 cIAP2 的表达, 从而诱导 CRC 细胞凋亡。

在增强化疗抗肿瘤疗效的同时, 益生菌亦通过多途径拮抗氟尿嘧啶类药物引发的不良反应, 为改善患者治疗耐受性提供支持。一项研究<sup>[55]</sup>显示, 乳酸杆菌可以通过调节上皮屏障和 Toll 样受体 2 (Toll-like receptors, TLR2) /TLR4/髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /NF- $\kappa$ B 信号通路而改善 5-FU 诱导的黏膜炎。Osterlund 等<sup>[56]</sup>开展的一项随机对照试验, 评估化疗期间服用乳酸杆菌补充剂或纤维补充剂对 CRC 患者不良反应的影响, 结果显示乳酸杆菌补充剂耐受性好, 可降低 5-FU 化疗相关的严重腹泻及腹部不适发生率, 证实其潜在的减少药物

不良事件风险价值。

益生菌与氟尿嘧啶类药物联用通过协同调控凋亡通路、重塑免疫微环境及逆转耐药性显著增强 CRC 治疗效果, 同时经肠道屏障保护、免疫调节及分泌特定物质等途径有效减轻化疗相关不良反应。尽管目前 TAS-102 与益生菌的联合治疗研究仍有限, 但基于其与 5-FU 相似的代谢路径和益生菌对氟尿嘧啶类药物不良反应的拮抗作用, 推测两者联用可能通过调节肠道菌群-药物代谢互作, 进一步拓展临床应用潜力, 为 CRC 个体化治疗提供新方向。

## 4 结语与展望

TAS-102 作为一种新型复合氟尿嘧啶类化疗药物, 在 CRC 的治疗中展现出了显著的疗效和安全性, 其独特机制不仅克服了 5-FU 的耐药性, 更为传统治疗不佳的晚期 CRC 患者提供了新的希望。此外, TAS-102 与靶向药物、免疫药物、放疗等联合应用于 CRC, 更是进一步拓宽了其临床应用范围, 为 CRC 的综合治疗提供了新的策略。但目前仍需更高质量的大样本临床研究数据进一步验证联合治疗的可行性。TAS-102 作为一种化疗药物, 在治疗进程中不可避免会出现不良反应, 给患者的生活质量带来挑战。益生菌在 CRC 防治中的作用日益凸显, 其通过调节肠道微生物群与宿主免疫等途径, 不仅能预防 CRC 发生, 还能减轻化疗不良反应, 提升患者耐受性与生活质量。特别是乳杆菌等益生菌, 在 CRC 治疗中展现出重要辅助作用, 其抗癌潜力值得深入探索。在 CRC 治疗中, 益生菌与氟尿嘧啶类化疗药物的协同应用可通过多种机制提升 CRC 治疗效果: 一方面通过协同调控细胞凋亡、重构肿瘤免疫微环境等实现疗效增益<sup>[51-53]</sup>; 另一方面借助肠黏膜屏障稳定化、免疫稳态调节及生物活性物质分泌等特性显著缓解化疗不良反应<sup>[54-56]</sup>。尽管目前针对 TAS-102 与益生菌的协同治疗方案尚处探索阶段, 但考虑到 TAS-102 与 5-FU 相似的代谢机制, 以及益生菌对氟尿嘧啶类药物不良反应的拮抗作用, 推测两者联用有望成为 CRC 治疗的新方向。未来, 需进一步深入探索其联合应用的可行性, 为 CRC 患者提供更有效、更安全的治疗方案。同时, 还需关注患者的个体差异和不良反应, 持续优化治疗方案, 以切实提升患者的生活质量。

**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

- Freddie B, Mathieu L, Hyuna S, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 尚峰进, 李锡勇, 张浩然, 等. TRIMs 家族蛋白在结直肠癌发病相关信号转导通路中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(2): 213–216. [Sang FJ, Li XY, Zhang HR, et al. Research progress of TRIM family proteins in signal transduction pathway related to colorectal cancer pathogenesis[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2024, 28(2): 213–216.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.001).
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 10–32. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003).
- 徐思蕾, 莫文慧, 何霞, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在转移性结直肠癌中的应用研究进展 [J]. *医药导报*, 2024, 43(8): 1251–1258. [Xu SL, Mo WH, He X, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic colorectal cancer[J]. *Herald of Medicine*, 2024, 43(8): 1251–1258.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2024.08.013](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2024.08.013).
- Jose MM, Leonardo GF, Maria IB, et al. Review on TAS-102 development and its use for metastatic colorectal cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 104: 91–97. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.05.015](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.015).
- 赵宇婷, 杨宇晨, 蔡智慧. 肠道菌群对乳腺癌化疗疗效及相关不良反应的影响概述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(1): 94–98. [Zhao YT, Yang YC, Cai ZH, et al. Influence of intestinal flora on the efficacy of chemotherapy and related adverse reactions in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(1): 94–98.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202409017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202409017).
- Yeung CY, Chiang Chiau JS, Cheng ML. Modulations of probiotics on gut microbiota in a 5-fluorouracil-induced mouse model of mucositis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(5): 806–814. DOI: [10.1111/jgh.14890](https://doi.org/10.1111/jgh.14890).
- Uboha N, Hochster HS. TAS-102: a novel antimetabolite for the 21st century[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(2): 153–163. DOI: [10.2217/fon.15.276](https://doi.org/10.2217/fon.15.276).
- Daphne LV, Frans LO, Emile EV, et al. TAS-102 for treatment of advanced colorectal cancers that are no longer responding to other therapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2835–2839. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2783](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2783).
- Takayuki Y, Nobuyuki M, Kentaro Y, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 993–1001. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70345-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70345-5).
- Kazuki S, Tatsushi Y, Hiroyuki U, et al. Crucial roles of thymidine kinase 1 and deoxyUTPase in incorporating the antineoplastic nucleosides trifluridine and 2'-deoxy-5-fluorouridine into DNA[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2327–2334. DOI: [10.3892/ijo.2015.2974](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2974).
- Lambratu R, Donna V, Monzur R, et al. Thymidylate synthase as an oncogene: a novel role for an essential DNA synthesis enzyme[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4): 341–351. DOI: [10.1016/S1535-6108\(04\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(04)00080-7).
- Peter MW, Peter VD, Patrick GJ, et al. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy nature reviews[J]. *Clin Oncol*, 2014, 11(5): 282–298. DOI: [10.1038/nrclinonc.2014.51](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.51).
- Jaafar B, Javier S, Dirk A, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 29–37. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1).
- Wyatt MD, Wilson DM. Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(5): 788–799. DOI: [10.1007/s00018-008-8557-5](https://doi.org/10.1007/s00018-008-8557-5).
- Murakami Y, Kazuno H, Emura T, et al. Different mechanisms of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(2): 277–283. DOI: [10.3892/ijo.17.2.277](https://doi.org/10.3892/ijo.17.2.277).
- Laura T, Domenico D, Stefania F, et al. Inside the biochemical pathways of thymidylate synthase perturbed by anticancer drugs: novel strategies to overcome cancer chemoresistance[J]. *Drug Resist Update*, 2015, 23: 20–54. DOI: [10.1016/j.drug.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.drug.2015.10.003).
- Matsuoka K, Nakagawa F, Kobunai T, et al. Trifluridine/tipiracil overcomes the resistance of human gastric 5-fluorouracil-refractory cells with high thymidylate synthase expression[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13438–13450. DOI: [10.18632/oncotarget.24412](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24412).
- Bijnsdorp IV, Peters GJ, Temmink OH, et al. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(10): 2457–2468. DOI: [10.1002/ijc.24943](https://doi.org/10.1002/ijc.24943).
- Taberero J, Argiles G, Sobrero AF, et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000752. DOI: [10.1136/esmoopen-2020-000752](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000752).
- Taieb J, Price T, Vidot L, et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer: final results from the phase IIIb single-arm PRECONNECT study by duration of therapy[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 94. DOI: [10.1186/s12885-022-10489-4](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10489-4).
- Koumariou A, Ntatzikos A, Symeonidis D, et al. RETRO-TAS, a retrospective observational study of trifluridine/tipiracil in chemorefractory metastatic colorectal cancer[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1267. DOI: [10.3390/biomedicines11051267](https://doi.org/10.3390/biomedicines11051267).
- Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated

- metastatic colorectal cancer: the TERRA study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 350–358. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245).
- 24 Matsuoka K, Kobunai T, Nukatsuka M, et al. Improved chemoradiation treatment using trifluridine in human colorectal cancer cells in vitro[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2017, 494(1–2): 249–255. DOI: [10.1016/j.bbrc.2017.10.044](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.044).
- 25 Miyatani T, Kurita N, Utsunomiya T, et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase inhibitor augments radiotherapeutic efficacy in experimental colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 199–205. DOI: [10.1016/j.canlet.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.010).
- 26 Rothkamm K, Christiansen S, Rieckmann T, et al. Radiosensitisation and enhanced tumour growth delay of colorectal cancer cells by sustained treatment with trifluridine/tipiracil and X-rays[J]. *Cancer Lett*, 2020, 493: 179–188. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.08.038](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.038).
- 27 Yasutoshi K, Tomohiro Ni, Eiji S, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1172–1181. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30425-4).
- 28 Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial-ScienceDirect[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 412–420. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7).
- 29 Prager G, Taieb J, Fakhri M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(18): 1657–1667. DOI: [10.1056/NEJMoa2214963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963).
- 30 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编写. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 1–141.
- 31 Andre T, Falcone A, Shparyk Y, et al. Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): a randomised, open-label phase 3 study[J]. *Lancet Gastroenterol*, 2023, 8(2): 133–144. DOI: [10.1016/S2468-1253\(22\)00334-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00334-X).
- 32 Zou J, Wang Y, Xu J, et al. A retrospective study of trifluridine/tipiracil with fruquintinib in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1): 57. DOI: [10.3390/jcm13010057](https://doi.org/10.3390/jcm13010057).
- 33 Peng J, Xiao J, Long J, et al. Updated analysis of a phase 2 study of fruquintinib plus trifluridine/tipiracil (TAS-102) as third-line treatment in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4\_suppl): 145–145. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.145](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.145).
- 34 Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab plus trifluridine-tipiracil as anti-epidermal growth factor receptor rechallenge therapy for refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(7): 966–970. DOI: [10.1001/jamaoncol.2023.0655](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0655).
- 35 Patel MR, Falchook GS, Hamada K, et al. A phase 2 trial of trifluridine/tipiracil plus nivolumab in patients with heavily pretreated microsatellite-stable metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Med-US*, 2021, 10(4): 1183–1190. DOI: [10.1002/cam4.3630](https://doi.org/10.1002/cam4.3630).
- 36 Bordonaro R, Calvo A, Auriemma A, et al. Trifluridine/tipiracil in combination with oxaliplatin and either bevacizumab or nivolumab in metastatic colorectal cancer: a dose-expansion, phase I study[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100270. DOI: [10.1016/j.esmoop.2021.100270](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100270).
- 37 Cecchini M, Kortmansky JS, Cui C, et al. A phase 1b expansion study of TAS-102 with oxaliplatin for refractory metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2021, 127(9): 1417–1424. DOI: [10.1002/encr.33379](https://doi.org/10.1002/encr.33379).
- 38 Doi T, Yoshino T, Fuse N, et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(5): 1068–1077. DOI: [10.1007/s10637-015-0271-1](https://doi.org/10.1007/s10637-015-0271-1).
- 39 Molska M, Reguła J. Potential mechanisms of probiotics action in the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2453. DOI: [10.3390/nu11102453](https://doi.org/10.3390/nu11102453).
- 40 Kvakova M, Bertkova I, Stofilova J, et al. Co-encapsulated synbiotics and immobilized probiotics in human health and gut microbiota modulation[J]. *Foods*, 2021, 10(6): 1297. DOI: [10.3390/foods10061297](https://doi.org/10.3390/foods10061297).
- 41 Ding S, Hu C, Fang J, et al. The protective role of probiotics against colorectal cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8884583. DOI: [10.1155/2020/8884583](https://doi.org/10.1155/2020/8884583).
- 42 Lenoir M, Del Carmen S, Cortes-Perez NG, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates T-reg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 862–873. DOI: [10.1007/s00535-015-1158-9](https://doi.org/10.1007/s00535-015-1158-9).
- 43 Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481–1489. DOI: [10.1126/science.abc3421](https://doi.org/10.1126/science.abc3421).
- 44 Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, et al. Probiotic-derived ferriochrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12365. DOI: [10.1038/ncomms12365](https://doi.org/10.1038/ncomms12365).
- 45 Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED, et al. Lactobacillus rhamnosus induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 536–541. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.001).
- 46 Fong W, Li Q, Yu J, et al. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(26): 4925–4943. DOI: [10.1038/s41388-020-1341-1](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1).
- 47 Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic

- intervention[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000145. DOI: [10.1136/bmjgast-2017-000145](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000145).
- 48 Bever AM, Hang D, Lee DH, et al. Metabolomic signatures of inflammation and metabolic dysregulation in relation to colorectal cancer risk[J]. *J Nat Cancer Inst*, 2024, 116(7): 1126–1136. DOI: [10.1093/jnci/djae047](https://doi.org/10.1093/jnci/djae047).
- 49 Cheng Y, Ling Z, Li L, et al. The intestinal microbiota and colorectal cancer[J]. *Front Immun*, 2020, 11: 615056. DOI: [10.3389/fimmu.2020.615056](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056).
- 50 Jacouton E, Chain F, Sokol H, et al. Probiotic strain lactobacillus casei BL23 prevents colitis-associated colorectal cancer[J]. *Front Immun*, 2017, 8: 1553. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01553](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01553).
- 51 Salek S, Moazamian E, Mohammadi Bardbori A, et al. The anticancer effect of potential probiotic *L. fermentum* and *L. plantarum* in combination with 5-fluorouracil on colorectal cancer cells[J]. *World J Microb Biot*, 2024, 40(5):139. DOI: [10.1007/s11274-024-03929-9](https://doi.org/10.1007/s11274-024-03929-9).
- 52 Budu O, Banciu C, Pinzaru I, et al. A combination of two probiotics, lactobacillus sporogenes and clostridium butyricum, inhibits colon cancer development: an *in vitro* study[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1692. DOI: [10.3390/microorganisms10091692](https://doi.org/10.3390/microorganisms10091692).
- 53 Hadad SE, Hazmi BA, Alhehshi A, et al. Lactobacillus rhamnosus enhances the immunological antitumor effect of 5-fluorouracil against colon cancer[J]. *Pak J Biol Sci*, 2019, 22(12): 597–606. DOI: [10.3923/pjbs.2019.597.606](https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.597.606).
- 54 An JJ, Seok H, Ha EM. GABA-producing lactobacillus plantarum inhibits metastatic properties and induces apoptosis of 5-FU-resistant colorectal cancer cells via GABA B receptor signaling[J]. *J Microbiol*, 2021, 59(2): 202–216. DOI: [10.1007/s12275-021-0562-5](https://doi.org/10.1007/s12275-021-0562-5).
- 55 Barroso FAL, de Jesus LCL, da Silva TF, et al. Lactobacillus delbrueckii CIDCA 133 ameliorates chemotherapy-induced mucositis by modulating epithelial barrier and TLR2/4/Myd88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 858036. DOI: [10.3389/fmicb.2022.858036](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.858036).
- 56 Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study[J]. *Brit J Cancer*, 2007, 97(8): 1028–1034. DOI: [10.1038/sj.bjc.6603990](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603990).

收稿日期: 2024年11月04日 修回日期: 2025年02月26日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏