

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.023

肠道微生物在乳腺癌中的研究进展*

吕文豪¹综述,张亚芬^{1,2△}审校

1. 山西医科大学第五临床医学院,山西太原 030012;2. 山西省人民医院乳腺科,山西太原 030012

摘 要:肠道微生物群对宿主的健康和生理有着深远的影响,已成为乳腺癌发病机制研究中的热点。该文在回顾最近 3~5 年研究进展的基础上总结了肠道微生物群在乳腺癌中的重要关联角色和明确的实验证据,重点讨论了与乳腺癌发生和转移进展相关的肠道微生物和代谢变化,罗列了各种乳腺癌相关治疗对肠道微生物的双向影响以及将肠道微生物群调节到更有利的状态以赋予抗癌作用的策略,这对乳腺癌发病机制、个性化医疗手段、预后等的深入研究至关重要。研究证实肠道微生物影响乳腺癌存在多方面机制,为未来的临床研究提供了方向,有望成为乳腺癌的诊疗靶点,使得乳腺癌患者的临床管理思路更加开阔,但目前肠道微生物在抗肿瘤治疗的应用中仍面临着一系列挑战,需要学者们进一步探索。

关键词:乳腺癌; 肠道微生物; 激素调节; 治疗; 代谢产物

中图法分类号:R737.9;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0832-06

Study advances on gut microbiota in breast cancer*

LYU Wenhao¹,ZHANG Yafen^{1,2△}

1. Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China;

2. Department of Breast Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: The gut microbiota exerts a profound impact on the host health and physiology and has become a hot topic in the study of the breast cancer pathogenesis. This review summarizes the important associative roles and clear experimental evidence of the gut microbiota in breast cancer based on a review of recent research advances in the last 3—5 years, focusing on the gut microbial and metabolic changes associated with breast cancer development and metastatic progression, the bi-directional effects of various breast cancer-related therapies on gut microbiota, and strategies to modulate the gut microbiota to a more favorable state to confer anti-cancer effects. The in-depth studies of breast cancer pathogenesis, personalized medical treatment means, and prognosis are essential. The study confirms that there are multiple mechanisms of gut microbiome affecting breast cancer, which provides the direction for future clinical research, and is expected to be a diagnostic and therapeutic target for breast cancer, making the clinical management idea of the patients with breast cancer more open-minded, but there are still a series of challenges in the application of gut microbes in antitumor therapy, which need the scholars to further explore.

Key words: breast cancer; gut microbiota; hormone regulation; treatment; metabolite

乳腺癌是一种影响全球女性的常见恶性肿瘤,每年估计新增 200 万例乳腺癌患者。发达国家的发病率较高,可能与生活方式和遗传因素有关^[1]。有研究表明肠道微生物群(GM)在乳腺癌的发病过程中发挥着一定作用^[2],特别是粪菌转移(FMT)实验和抗菌药物使用研究表明 GM 微生态失调可能是罹患乳腺癌的一个重要因素^[3]。GM 是人体的第二基因组,扮演着“共生生物”的角色,有上千种的微生物定植在成人的肠道中,基因数超过人类 100 多倍^[4]。GM 通过调节激素代谢、影响 DNA 双链稳定和代谢物反应等影

响乳腺癌^[5]。其他研究发现,益生菌和 FMT 可以在乳腺癌中发挥重要的抗癌作用^[6]。因此,GM 在乳腺癌的发生、发展及治疗方面均起着举足轻重的作用。

1 乳腺癌患者中 GM 的改变

近年来,GM 在肿瘤领域中充当的关键角色引起了学者们的广泛关注,特别是 GM 与乳腺癌的相互作用。GM 的构成受多种遗传因素(例如个体基因型)和表观遗传因素(例如宿主微生物群、饮食和抗菌药物治疗)^[7]。正常的 GM 在宿主消化吸收营养物质、参与外源生物制剂和药物的代谢、维持肠黏膜屏

* 基金项目:山西省应用基础研究计划项目(201901D111428)。

△ 通信作者, E-mail: cocoren2005@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1527.004\(2024-01-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1527.004(2024-01-31))

障结构完整性、免疫调节和抵抗病原体方面发挥着重要作用。GM 的紊乱(生态失调)会导致癌症和各种急慢性疾病的发生、发展。GM、肠外微生物群,甚至最新提出的癌症组织微生物群都可能在宿主的遗传、免疫、环境、乳腺癌相关临床和组织病理学特性之间产生相互作用。VELICER 等^[8]在病例对照研究中提出 GM 失调与乳腺癌之间的联系,试验结果表明抗菌药物的使用会抑制肠道内共生细菌的种类,同时使条件致病菌富集,增加了乳腺癌的发病率和病死率。此外,有研究证明,GM 和宿主共生稳态的失衡系统性和局部性地增强了肿瘤微环境中的纤维化和胶原蛋白沉积,并导致乳腺组织和肿瘤中发生显著的早期炎症和骨转移^[9]。这些影响是通过肠道信号引发的,表明肠道生态失衡对乳腺肿瘤转移有直接影响。MINELLI 等^[10]在一项比较乳腺癌患者和健康对照组 GM 差异的研究中发现,乳腺癌患者粪便样品中梭状芽孢杆菌、肠杆菌、乳杆菌和拟杆菌含量更高。在另一项详细研究中,PARIDA 等^[11]报道,当肠道或乳腺组织中存在产生毒素的脆弱拟杆菌菌株时,可能会增加乳腺癌的侵袭性,诱导乳腺癌细胞的自我更新并引发向远处器官的转移扩散。这些研究为 GM 在乳腺癌中发挥的作用提供了循证医学依据,因此可以通过适当调节 GM 中不同菌群丰度控制乳腺癌的进展,同时也可将其作为乳腺癌的诊断依据之一,为乳腺癌的诊治开拓新兴领域。

2 GM 在乳腺癌中的致病机制

2.1 GM 对雌激素代谢的影响 激素失衡是罹患乳腺癌的危险因素之一,其中雌激素过多暴露被认为是最关键的因素,它可以通过雌激素依赖性增加癌细胞增殖、刺激血管生成、促进乳腺癌细胞转移和诱导化疗耐药^[12]。雌激素主要在绝经前卵巢和绝经后肌肉、脂肪和其他外周组织中合成,其代谢主要发生在肝脏中,包括不可逆羟化;雌激素经肝脏葡萄糖醛酸化和磺化形成无活性的葡萄糖醛酸-雌激素结合物,通过胆汁排泄到肠道,部分通过尿液或粪便排出体外,部分被细菌产生的 β -葡萄糖醛酸酶水解结合,通过黏膜以活性游离雌激素的形式重新吸收进入循环系统,导致雌激素暴露,从而增加罹患乳腺癌的风险^[13]。产生 β -葡萄糖醛酸酶的细菌包括阿里菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属、柯林斯菌属、爱德华菌属、粪杆菌属、乳杆菌属和罗斯伯利亚菌属^[14]。研究表明,无菌小鼠中未检测到有活性的 β -葡萄糖醛酸酶,C57BL/6 小鼠的 β -葡萄糖醛酸酶活性随年龄的增长而发生性别依赖性变化,随着年龄的增长,雌性小鼠体内 β -葡萄糖醛酸酶活性显著上升,而雄性小鼠各年龄段 β -葡萄糖醛酸酶活性无明显差异^[15]。由此可见,GM 可通过产生活性 β -葡萄糖醛酸酶使得肠道中雌激素重吸收入血,增加雌激素暴露水平,进而使罹患乳腺癌的风险增加。

2.2 GM 对双链 DNA 的影响 DNA 双链断裂是最致命的 DNA 损伤,DNA 双链断裂修复机制涉及非同源末端连接。因断裂部位的碱基丢失,修复过程很容易导致连接错误,随着时间的推移,细胞中这些错误修复的积累会导致基因组不稳定的风险增加,从而增加患癌概率。URBANIAK 等^[16]使用 16S rRNA 扩增测序发现,大肠埃希菌和葡萄球菌这两类细菌在乳腺癌患者中比健康对照者更丰富。从乳腺癌患者中分离出的表皮葡萄球菌和大肠埃希菌被证明使用组蛋白-2AX(H2AX)磷酸化(γ -H2AX)测定可诱导 He-La 细胞中的 DNA 双链断裂。由大肠埃希菌和幽门螺杆菌等菌株引起的 DNA 双链断裂在长期积累后可能会导致染色体不稳定,影响转录和翻译,导致基因突变,促进肿瘤发生、发展^[17]。同时,GM 释放的基因毒素具有 DNA 酶活性。一旦经血液循环释放到靶器官附近,这些毒素就会导致宿主细胞中的双链 DNA 断裂,引起不同程度的基因突变,增加患癌风险。GORI 等^[18]研究发现,革兰阴性菌产生的细胞致死膨胀毒素(CDT)具有脱氧核糖核酸酶(DNAse)活性,这种毒素在胃肠道上皮附近释放时,会直接导致上皮细胞的 DNA 双链发生断裂,从而促进短暂的细胞周期停滞并出现可导致肿瘤形成的突变。

2.3 GM 代谢产物对乳腺癌的影响 宿主和 GM 之间存在复杂的双向相互作用,宿主通过行为、饮食、代谢和免疫特性控制 GM 的组成。GM 通过多种途径发挥作用,包括释放其自身代谢物[例如短链脂肪酸(SCFA)]、宿主代谢物(例如次级胆汁酸)或合成维生素来诱导免疫反应的产生、基因表达的变化和调节宿主信号传导。

2.3.1 SCFA SCFA 一直是 GM 代谢产物的研究热点。GM 利用膳食纤维中不可消化的碳水化合物发酵产生多种 SCFAs。肠道总浓度大于 100 mmol/mL 的 SCFAs 主要是乙酸、丙酸和丁酸,可以诱导肠上皮细胞分泌各种物质,例如前列腺素、抗微生物肽和黏蛋白-2 来保护肠屏障的完整性^[19]。有研究表明 SCFAs 可以直接影响乳腺癌细胞的凋亡和转移,GM 产生的 SCFAs 对细胞稳态至关重要,可以通过多种途径发挥作用,包括基因表达的修饰(例如组蛋白脱乙酰酶和其他脂质介导的转录因子激活)或宿主信号转导的调节,从而影响细胞附着、免疫细胞迁移、细胞因子产生、趋化性和程序性细胞死亡^[20]。HE 等^[21]发现,与绝经前健康女性相比,绝经前乳腺癌患者 GM 的组成和共生关系发生了明显改变,产生 SCFAs 的细菌丰度明显降低,产生 SCFAs 的关键酶也显著减少。片球菌和脱硫弧菌作为产生 SCFAs 的细菌,具有诊断绝经前乳腺癌的潜力。丙酸和丁酸在体外抑制乳腺癌细胞系细胞生长的能力表明相关的 SCFAs 受体可能成为绝经前乳腺癌治疗的新靶点。

2.3.2 次级胆汁酸 胆汁酸在肝脏中心静脉周围的肝细胞中由胆固醇合成并转运至肠道参与脂肪代谢吸收,大多数胆汁酸在经肠肝循环被重收入肝脏。极少数胆汁酸(5%~10%)在肠道内则作为微生物代谢底物,转化为疏水性次级胆汁酸,如脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)^[22]。次级胆汁酸仅通过微生物群合成,对乳腺癌细胞具有抑制作用。LCA 是由鹅去氧胆酸(CDCA)合成的次级胆汁酸,在肠道中合成,通过血流进入乳房,在创造抗肿瘤微环境中发挥着重要作用。LCA 可以通过抑制上皮-间质转化(上皮细胞转换为具有活动能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程)和血管内皮生长因子的表达,降低乳腺癌细胞的转移潜力来发挥抗肿瘤作用。MIKÓ 等^[23]研究表明,人类和微生物共代谢形成 LCA 的能力在乳腺癌中显著降低,在 0 期和 I 期最为明显。WANG 等^[24]通过体外实验表明,梭状芽孢杆菌特异性相关代谢物 DCA 促进 HER2 阳性乳腺癌细胞增殖,刺激 G₀/G₁ 期细胞进入 S 期,这可能与肽-O-岩藻糖基转移酶活性功能的激活和神经活性配体-受体相互作用途径有关。因此,次级胆汁酸有望成为早期诊断乳腺癌的重要标志物,同时也可通过上调次级胆汁酸相关 GM 的丰度对乳腺癌患者进行辅助治疗。

2.3.3 其他 梭菌及其相关代谢物三甲胺 N-氧化物(TMAO)在免疫微环境激活的肿瘤中含量更高,并通过激活内质网应激激酶 PERK 诱导肿瘤细胞焦亡,从而增强 CD8⁺ T 细胞介导的体内乳腺癌的抗肿瘤免疫^[25]。在其他肿瘤模型中还发现,双歧杆菌产生的肌苷可以与腺苷 2A 受体(A2AR)结合,促进 Th1 细胞分化,并增强 T 细胞特异性 A2AR 信号传导介导的免疫治疗影响^[26]。研究表明尸胺、琥珀酸和甲酚代谢物也可以延缓乳腺癌进展^[27]。这表明 GM 次生代谢物对乳腺癌的影响不容忽视。

3 GM 对乳腺癌常规治疗的影响

3.1 化疗 化疗是乳腺癌治疗过程中的重要环节,GM 能够调节化疗药物的活性、功效和毒性,化疗药物也可影响 GM 的平衡。CHIBA 等^[28]基于人体体内和体外研究证明,GM 与化疗药物[例如 5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺和伊立替康]的药理作用密切相关,由蒽环类和紫杉烷类药物组成的新辅助化疗(NAC)可以增加肠道中假单胞菌的丰度并减少链球菌的数量。BAWANEH 等^[29]对携带 TNBC 的小鼠模型的宏基因组学分析表明,阿霉素治疗可显著改变 GM 组,并导致嗜黏蛋白阿克曼菌丰度增加。此外,高脂饮食衍生的粪便微生物群移植的引入显著改变了 GM 组,从而降低了这些小鼠对阿霉素功效的反应性。越来越多的证据表明,GM 代谢产物 SCFAs,特别是丁酸盐和丙酸盐,可以通过增加肿瘤敏感性或增强抗肿瘤免疫反应来增强化疗药物的有效性。有研

究表明,乳腺癌患者 NAC 方案(环磷酰胺、蒽环类、紫杉醇或赫赛汀)的疗效下降后,其肠道内产生 SCFAs 的菌群(粪球菌、多尔菌属和瘤胃球菌)丰度也随之降低^[30]。此外,大肠埃希菌被证明可以调节多柔比星在癌细胞系中的细胞毒性^[31]。

3.2 内分泌治疗 激素受体阳性(HR+)的乳腺癌主要通过内分泌疗法(即雌激素受体阻断或抑制雌激素生物合成的芳香酶抑制剂)减少雌激素在体内的暴露水平进行治疗,内分泌耐药是乳腺癌治疗过程中的一大障碍。LASAGNA 等^[32]通过一项观察性队列研究,观察到内分泌耐药 HR+乳腺癌的患者体内属于韦荣菌属的细菌过多。LI 等^[33]通过 16S rRNA 基因测序发现接受他莫昔芬(芳香化酶抑制剂)治疗的乳腺癌异种移植小鼠肠道中普雷沃菌科和阿克曼菌的丰度较对照组小鼠显著富集,并通过负反馈抑制他莫昔芬的治疗效果。SCHETTINI 等^[34]通过一项前瞻性横断研究评估了乳腺癌患者的粪便微生物群与 CDK4/6 抑制剂治疗效果之间的潜在关联,发现长双歧杆菌、伶俐瘤胃球菌可增强 CDK4/6 抑制剂+内分泌治疗的敏感性,而无害梭菌、*Schaalia odontolytica* 可降低 CDK4/6 抑制剂的作用。

3.3 靶向治疗 曲妥珠单抗是一种表皮生长因子受体 2(HER2)靶向治疗药物,可防止 HER2 受体二聚化并激活先天免疫反应。然而,抗菌药物使用带来的 GM 差异会影响宿主先天免疫反应的激活,从而影响曲妥珠单抗治疗的疗效^[35-36]。因此 GM 的合理调节在曲妥珠单抗治疗效果中具有积极作用。

3.4 放疗 作为治疗乳腺癌的常用方法之一,放疗抵抗是乳腺癌治疗过程中的棘手问题。在一项研究昼夜节律对放疗影响的小鼠实验中,研究人员发现具有正常光 12 h/暗 12 h 光周期的小鼠比昼夜节律紊乱的小鼠接受放疗后具有更高的存活率,这与正常小鼠有较高的 GM 丰度相关^[37]。生物钟的干扰可能会降低 GM 丰度,进而影响宿主的辐射敏感性。CUI 等^[38]研究了 GM 组成是否可以减轻辐射引起的毒性。高通量测序显示,雄性和雌性小鼠的胃肠道细菌群落组成不同,并且与放射毒性的易感性相关。较高的 GM 丰度保留了宿主小肠的 mRNA 和长链非编码 RNA 表达谱。通过改善放疗小鼠胃肠道功能和肠上皮完整性来提高放疗小鼠的生存率。因此较高的 GM 丰度可减少放射毒性、改善放疗后乳腺癌患者预后。SHIAO 等^[39]报道,在乳腺癌小鼠模型中,细菌和真菌微生物群可差异性地调节肿瘤对放射治疗的反应;共生真菌可增强肿瘤对放射治疗的反应,并减少 C 型凝集素受体 Dectin-1 的表达。Dectin-1 是一种关键的先天免疫受体,用于感知真菌,有助于肿瘤细胞的生存,Dectin-1 的缺失消除了抗真菌药物对放疗的作用。

4 GM 的干预治疗

4.1 益生菌 益生菌是一类存在于宿主体内并对宿主有益的细菌,给癌症患者服用益生菌的目的是重新激活患者受损的 GM,从而重建共生微生物组的水平和功能。鼠李糖乳杆菌 GG 菌株(LGG)是第一个在肿瘤学领域研究的益生菌。研究发现 LGG 可以直接调节宿主的细胞增殖途径,例如下调 mTOR 或 Wnt 途径来控制细胞凋亡抑制、细胞异常增殖、免疫逃逸、上皮-间充质转化等致癌生物过程。LGG 还可以影响宿主的免疫系统,通过树突状细胞(DC)识别、诱导 Th1 免疫细胞极化,从而增强抗肿瘤免疫反应,帮助宿主早期清除新形成的癌细胞^[40]。双歧杆菌四联活菌包括婴儿双歧杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌和嗜酸乳杆菌,通过减少 Th17 细胞应答和增加 CD4⁺ 等调节性 T 细胞应答抑制 Th17 免疫细胞介导的炎症反应,缓解因化疗导致的肠黏膜炎症反应,同时上调细胞连接蛋白的数量,加固肠壁紧密连接以维持肠道屏障的稳定性,双歧杆菌还可以提高化疗药物的疗效,减轻化疗过程中白细胞减少和骨髓抑制等不良反应,显著提高乳腺癌患者的生存时间,改善其生活质量^[41]。然而,并非所有的益生菌都可以改善乳腺癌患者的相关症状。应进行相关药物临床试验来证实益生菌预防和治疗乳腺癌的分子生物学机制和潜在效用,评估和调整益生菌的剂量,以便今后为患者制订个性化的治疗方案。

4.2 FMT FMT 作为一种基于肠道微生态调节的治疗方式,需要将健康供体粪便中对人体有益的微生物转移到患者的胃肠道内,使患者肠道微生态获得重建,减少炎症反应、提升放化疗敏感性来保证乳腺癌患者的治疗效果。近年来,FMT 在肿瘤治疗领域取得突破,与口服益生菌相比,它是操纵 GM 最直接、最快速的手段,可以通过胃镜或结肠镜直接给患者给药^[42]。虽然 FMT 已在现阶段取得初步成果,但由于移植过程中缺乏对移植菌群的有效控制,如移植菌离体存活率低以及有利菌分离不纯等导致效果甚微。因此,移植前必须评估供体的身体健康状况和患者的疾病进展;移植中需充分鉴别提纯所需微生物种类,调节其培养环境保证存活率;移植后定期进行患者随访以评估治疗结果的有效性。

5 总结与展望

5.1 GM 在乳腺癌中的诊断价值 原发肿瘤大小、淋巴结受累状况和远处转移 TNM 分期方法以及基于病理学的分子分型为乳腺癌患者的管理提供了基石。然而,随着肿瘤细胞复杂性增加、临床证据不足、肿瘤沉积以及不同观察者之间的不可重复性对传统诊断方法的准确性提出了质疑,科学家们使用多组学方法和构建动物模型阐明了 GM 在乳腺癌中的作用,以便在传统诊断方法基础上改进乳腺癌的预测以提

供更进一步的预防和治疗策略。

5.2 GM 在乳腺癌中的治疗价值 乳腺癌患者因早期并未出现明显不适症状,仅可能会在触诊时摸到无痛性乳房结节。当出现明显症状、体征时(腰痛、橘皮征、酒窝征等)提示疾病已发展到中晚期,对患者及社会造成了一定负担,常规治疗效果显著下降。各国科学家通过开展临床实验和基础研究将 GM 疗法与常规治疗相结合:例如益生菌、FMT、关键信号通路的靶向抑制剂、免疫治疗等针对 GM 的相关治疗已被证明可以改善中晚期乳腺癌患者的预后,有望成为辅助治疗中晚期乳腺癌的新手段。

5.3 GM 在乳腺癌中诊治的困境 虽然 GM 对乳腺癌患者的诊断和治疗让人们看到了新的曙光,然而此领域仍存在许多悬而未决的问题:(1)不同物种共享是否能够影响肿瘤细胞生物学并可能代表潜在治疗靶点的共同机制?(2)抗菌药物、益生菌在癌症患者中的使用和 FMT 的安全性仍然存在争议,而且在癌症治疗中调节 GM 区系的证据质量普遍较低。(3)GM 作为生物体也存在进化和变异,这一动态过程为临床医生和患者提供了新挑战。

5.4 展望 鉴于不同群体内 GM 的组成有其独特性,需根据不同患者的特点来制订个体化诊疗方案。目前,GM 在乳腺癌中的作用和治疗仍处于理论阶段,应设计大规模研究,包括动物模型、回顾性和前瞻性研究以及临床研究,同时可以致力于建立乳腺癌相关 GM 数据库,阐明 GM 与不同类型乳腺癌之间的关系,实现疾病的快速检测和诊断,将基础研究证据转化为临床实践,便于实施微生物群移植以进行预防和治疗,最终改善乳腺癌患者的预后。

综上所述,越来越多的证据表明 GM 在乳腺癌中发挥着新的作用。GM 可通过影响雌激素代谢、损伤 DNA 双链、产生代谢产物等影响乳腺癌的发展和治理反应,为乳腺癌的诊治提供了新的思路和靶点,益生菌、FMT 在增强抗肿瘤反应、改善传统疗法的抗癌效果以及将传统治疗模式的不良反应降至最低方面具有明显的效果。

参考文献

- [1] MUBARIK S, YU Y, WANG F, et al. Epidemiological and sociodemographic transitions of female breast cancer incidence, death, case fatality and DALYs in 21 world regions and globally, from 1990 to 2017: an age-period-cohort analysis[J]. J Adv Res, 2022, 37: 185-196.
- [2] ZHANG J L, XIA Y L, SUN J. Breast and gut microbiome in health and cancer[J]. Genes Dis, 2021, 8(5): 581-589.
- [3] KOVÁCS T, MIKÓ E, UJLAKI G, et al. The involvement of oncobiosis and bacterial metabolite signaling in metastasis formation in breast cancer[J]. Cancer Metastasis

- Rev, 2021, 40(4):1223-1249.
- [4] MATIJAŠIĆ M, MEŠTROVIĆ T, PALJETAK H C, et al. Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2668.
- [5] ANGIOLETTA L, MARA D A, CHIARA R, et al. The biodiversity and the role of gut microbiota in postmenopausal women with luminal breast cancer treated with aromatase inhibitors; an observational cohort study[J]. *Pathogens*, 2022, 11(12):1421.
- [6] ZHANG J, XIE Q Q, HUO X F, et al. Impact of intestinal dysbiosis on breast cancer metastasis and progression[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1037831.
- [7] FRUGÉ A D, VAN D P W, ROGERS L Q, et al. Fecal *akkermansia muciniphila* is associated with body composition and microbiota diversity in overweight and obese women with breast cancer participating in a presurgical weight loss trial[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2020, 120(4):650-659.
- [8] VELICER C M, HECKBERT S R, LAMPE J W, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer[J]. *JAMA*, 2004, 291(7):827-835.
- [9] BUCHTA R C, BOSTIC R R, FERREY J C, et al. Preexisting commensal dysbiosis is a Host-Intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14):3662-3675.
- [10] MINELLI E B, BEGHINI A M, VESENTINI S, et al. Intestinal microflora as an alternative metabolic source of estrogens in women with uterine leiomyoma and breast cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 595:473-479.
- [11] PARIDA S, WU S G, 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.
- [12] SUI Y, WU J M, CHEN J P. The role of gut microbial β -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:631552.
- [13] FUNK J L, WERTHEIM B C, FRYE J B, et al. Association of β -glucuronidase activity with menopausal status, ethnicity, adiposity, and inflammation in women[J]. *Menopause*, 2023, 30(2):186-192.
- [14] EDWINSON A L, YANG L, PETERS S, et al. Gut microbial β -glucuronidases regulate host luminal proteases and are depleted in irritable bowel syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(5):680-694.
- [15] WALSH J, OLAVARRIA-RAMIREZ L, LACH G, et al. Impact of host and environmental factors on β -glucuronidase enzymatic activity: implications for gastrointestinal serotonin[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(4):G816-G826.
- [16] URBANIAK C, GLOOR G B, BRACKSTONE M, et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(16):5039-5048.
- [17] MENG Z H, YE Z X, ZHU P R, et al. New developments and opportunities of microbiota in treating breast cancers[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:818793.
- [18] GORI S, INNO A, BELLUOMINI L, et al. Gut microbiota and cancer: how gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 143:139-147.
- [19] PENG L Y, LI Z R, GREEN R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers[J]. *J Nutr*, 2009, 139(9):1619-1625.
- [20] MIRZAEI R, AFAGHI A, BABAKHANI S, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111619.
- [21] HE C, LIU Y, YE S D, et al. Changes of intestinal microflora of breast cancer in premenopausal women[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(3):503-513.
- [22] 李心如, 盛先杰, 杨琰, 等. 4 种常见清热燥湿类中药对肠道菌群及粪便胆汁酸和短链脂肪酸代谢的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(5):442-451.
- [23] MIKÓ E, VIDA A, KOVÁCS T, et al. Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, 1859(9):958-974.
- [24] WANG N, YANG J, HAN W J, et al. Identifying distinctive tissue and fecal microbial signatures and the tumor-promoting effects of deoxycholic acid on breast cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1029905.
- [25] WANG H, RONG X Y, ZHAO G, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4):581-594.
- [26] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510):1481-1489.
- [27] RAVNIK Z, MUTHIAH I, DHANARAJ P. Computational studies on bacterial secondary metabolites against breast cancer[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(18):7056-7064.
- [28] CHIBA A, BAWANEH A, VELAZQUEZ C, et al. Neo-adjuvant chemotherapy shifts breast tumor microbiota populations to regulate drug responsiveness and the development of metastasis[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1):130-139.
- [29] BAWANEH A, WILSON A S, LEVI N, et al. Intestinal microbiota influence doxorubicin responsiveness in Triple-Negative breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14

(19):4849.

[30] AL-QADAMI G H,SECOMBE K R,SUBRAMANIAM C B,et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids: impact on cancer treatment response and toxicities[J]. Microorganisms,2022,10(10):2048.

[31] WU D J,ZHAO Z J,LIU H,et al. Escherichia coli nissle 1917-driven microrobots for effective tumor targeted drug delivery and tumor regression[J]. Acta Biomater, 2023, 169:477-488.

[32] LASAGNA A,DE A M,ROSSI C,et al. The bio-diversity and the role of gut microbiota in postmenopausal women with luminal breast cancer treated with aromatase inhibitors:an observational cohort study[J]. Pathogens,2022, 11(12):1421.

[33] LI H,GAO X,CHEN Y,et al. Potential risk of tamoxifen,gut microbiota and inflammation in mice with breast cancer [J]. Front Oncol,2023,13:1121471.

[34] SCHETTINI F,FONTANA A,GATTAZZO F,et al. Faecal microbiota composition is related to response to CDK4/6-inhibitors in metastatic breast cancer:a prospective cross-sectional exploratory study[J]. Eur J Cancer, 2023,191:112948.

[35] 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.

[36] DI MODICA M,ARLOTTA V,SFONDRINI L,et al. The Link between the microbiota and HER2 + breast cancer:the new challenge of precision medicine[J]. Front Oncol,2022,12:947188.

[37] CUI M,XIAO H W,LUO D,et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity [J]. Int J Mol Sci,2016,17(11):1786.

[38] CUI M,XIAO H W,LI Y,et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity[J]. EMBO Mol Med,2017,9(4):448-461.

[39] SHIAO S L,KERSHAW K M,LIMON J J,et al. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy [J]. Cancer Cell, 2021, 39 (9):1202-1213.

[40] SALEMI R,VIVARELLI S,RICCI D,et al. Lactobacillus rhamnosus GG cell-free supernatant as a novel anti-cancer adjuvant[J]. J Transl Med,2023,21(1):195.

[41] 罗秀,农先胜,庄劲,等. 双歧杆菌四联活菌对乳腺癌化疗患者免疫功能和化疗不良反应的影响[J]. 广西医学, 2022,44(3):262-265.

[42] 钟碧莹. 粪菌移植对腹泻便秘交替型肠易激综合征患者肠道菌群及生活质量的影响[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2023,40(3):89-91.

(收稿日期:2023-10-17 修回日期:2024-01-22)

(上接第 831 页)

[8] 程继伟,王振林,刘伟,等. Oswestry 功能障碍指数的改良及信度和效度检验[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2017,27(3): 235-241.

[9] SAKAKLIDIR G Y,SENCAN S,SAKAKLIDIR R,et al. The effect of spinopelvic parameters on transforaminal epidural steroid injection treatment success in lumbar disc herniation[J]. Int J Clin Pract,2021,75(11):e14708.

[10] 吴晓飞,陈锋,陆佳辰,等. 快速康复外科在腰椎间盘突出症手术中临床疗效的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019,46(9):1807-1812.

[11] 黄金星,兰燕,谭天林,等. 推拿手法治疗腰椎间盘突出症椎间孔镜术后残余疼痛临床研究[J]. 四川中医,2022,40 (5):196-199.

[12] 姚苗苗,王金环,岳亚楠,等. 子午流注择时穴位按摩联合耳穴贴压在维持性血液透析患者中的应用效果[J]. 现代临床护理,2022,21(7):40-45.

[13] 桂屏,叶淑华,谢玉英,等. 子午流注择时穴位贴敷对妇科腹腔镜术后患者胃肠功能的影响[J]. 中华护理杂志, 2020,55(9):1376-1380.

[14] 郝志鹏,刘洪伟,师瑞华. 理筋法穴位按摩联合针刺治疗腰椎间盘突出症患者疼痛程度的疗效研究[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(9):1640-1643.

[15] 林丽华,叶静,张建德,等. 子午流注穴位艾灸联合香砂六君丸治疗糖尿病胃轻瘫临床观察[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(5):533-538.

[16] 孟肖蒙,刘晓亭. 天枢穴水针疗法治疗功能性便秘诊治辑要[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(8):146-149.

[17] 卜云,张远玲,江颖子. 神阙穴隔姜灸联合子午流注推拿对中风后便秘患者的影响[J]. 中医药导报,2021,27(8): 105-108.

[18] 鲁叶云,徐振晔,邓海滨,等. 大黄穴位贴敷治疗恶性肿瘤患者阿片类药物相关性便秘的临床观察[J]. 结直肠肛门外科,2020,26(1):18-19.

[19] 张金花,殷霞兵,陶文娟. 热奄包联合大黄粉贴敷神阙穴对便秘患者肠道准备的效果观察[J]. 西部中医药,2019, 32(6):120-122.

[20] 刘肄媛,陈宏,王玉涛,等. 中药穴位贴敷促进腹部手术患者术后胃肠功能恢复的效果[J]. 中华现代护理杂志, 2019,25(13):1685-1688.

[21] 杨秀娟,周洪博,宋正伟,等. 术后穴位贴敷联合加速康复外科理念对腹腔镜肝切除术患者康复效果,胃肠功能和生命质量的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(18): 3520-3523.

(收稿日期:2023-03-29 修回日期:2024-01-18)