



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.003>

· 综述与讲座 ·

肠道微生物与乳腺癌发生发展关系的研究进展

赵侃侃 陈波 黄自明

【摘要】 肠道微生物在乳腺癌的发生发展中扮演重要角色,其可通过影响乳房微生态,分泌、调节影响乳腺癌发生发展的代谢产物,调节机体免疫功能从而影响乳腺癌的发生发展。本文对肠道微生物在乳腺癌发生发展及治疗中的作用进行综述,探讨肠道微生物在乳腺癌中的应用前景。

【关键词】 乳腺癌; 肠道微生态; 乳房微生态

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

根据国际癌症研究机构的最新数据,乳腺癌已成为全世界发病率最高的恶性肿瘤,其死亡率居于女性恶性肿瘤的第二位,严重威胁广大女性的健康及生活质量^[1]。乳腺癌发生发展与遗传因素、环境因素、生活方式等有关。肠道微生物也在乳腺癌的发生发展中扮演重要角色,人体含有大量微生物,包括细菌、病毒、古生菌、真核生物,其在人类健康和疾病方面发挥重要作用,而胃肠道是富含微生物的主要器官^[2]。肠道微生态(gut microbiota)即是肠道微生物及其生存环境。这些微生物的基因数量(肠道宏基因组)远远超过人类基因组。在健康状态下,肠道微生态与人类处于动态平衡过程,发挥局部或远处效应。然而,当这种动态平衡被打破后,可能通过多种途径导致疾病发生。本文就肠道微生物在乳腺癌发生发展及治疗中的作用进行综述,探讨肠道微生物在乳腺癌中的应用前景。

一、肠道微生物与乳腺癌的发生发展

目前,乳腺癌的病因尚未完全明确。年龄、雌激素、遗传因素、营养过剩、脂肪饮食与乳腺癌发病有直接关系。大量研究结果发现肠道菌群与乳腺癌的发生发展有关^[2]。肠道微生态可通过影响乳房微生态,调节影响乳腺癌发生发展的代谢产物和免疫功能,从而影响乳腺癌的发生发展。

1. 肠道微生物与乳腺癌的相关性研究: Velicer 等^[3]进行的病例对照研究发现抗生素(如大环内酯类、四环素类、青霉素类、头孢菌素类、磺胺类)的使用与

乳腺癌的发病率有关。Friedman 等^[4]通过对近 200 万例女性长达 9.4 年的随访发现,抗生素(如四环素类和大环内酯类)的使用与乳腺癌之间存在特定剂量依赖关系。不规律使用或过度使用抗生素可能会增加肠道微生态失调风险,并降低菌群多样性。抗生素引起的微生物组成变化可能通过以下途径引起乳腺癌^[5]:(1)微生物多样性的减少;(2)微生物功能属性改变;(3)微生物代谢产物改变;(4)影响宿主免疫功能。Goedert 等^[6]的研究表明,与健康对照组相比,乳腺癌组患者肠道微生物的多样性减少,而患者体内瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、粪杆菌属(Faecalibacterium)及梭菌科(Clostridiales)的相对丰度增加。Luu 等^[7]研究发现肠道菌群中球菌(C. coccoides)、普拉氏杆菌(prausnitzii)和布劳特氏菌属(Blautia)的绝对数与乳腺癌患者的临床分期直接相关。如与 3 期乳腺癌患者相比,1 期乳腺癌患者的肠道布劳特氏菌丰度较少。此外,Wu 等^[8]探讨肠道微生物群与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体 2(HER2)状态及肥胖与月经初潮年龄关系的研究发现,厚壁菌(Firmicutes)在月经初潮年龄早且 HER2⁺乳腺癌女性中丰度低(21.4%),而在月经初潮年龄较晚且 HER2⁺乳腺癌女性中最高(56.24%)。综上所述,肠道微生态与乳腺癌的发生发展密切相关。

2. 肠道微生物影响乳房微生态:乳房脂肪比例较高,有丰富的血管和淋巴引流,是细菌生长的有利环境。乳房组织并非无菌,有其特定的微生物群^[2]。乳房微生态即乳房微生物(细菌、病毒等)及其所处环境。肠道微生态可调节乳房微生态从而影响乳腺癌的发生发展。Xuan 等^[9]发现与正常乳房组织相比,乳腺

基金项目:湖北省卫生健康委员会指定项目(WJ2021D001)

作者单位:430070 武汉,湖北省妇幼保健院甲乳外科

通讯作者:黄自明, E-mail: huangziming@hbhf.com

癌组织中某些特定的菌群组成和丰度存在差异。甲基杆菌 (*Methylobacterium*) 在乳腺癌组织中相对丰富,而鞘氨醇单胞菌 (*Sphingomonas*) 在正常乳腺组织中相对丰富。Banerjee 等^[10] 使用全基因组及转录组扩增和泛病原体微阵列检测雌激素受体阳性、三阳性、HER2 阳性、三阴性乳腺癌特有和常见的病毒、细菌、真菌及寄生虫特征,并通过聚合酶链反应和桑格测序进行验证,发现三阳性和三阴性乳腺癌样本具有不同的微生物特征,而雌激素受体阳性和 HER2 阳性样本具有相似微生物特征。Meng 等^[11] 使用 16S rRNA 基因扩增片段测序对良性肿瘤和不同组织学分级的恶性肿瘤患者乳腺组织标本进行微生物群检测,发现肿瘤组织中富集的微生物包括丙酸单胞菌属 (*Propionimonas*)、球菌科 (*Micrococcaceae*)、柄杆菌科 (*Caulobacteraceae*)、红杆菌科 (*Rhodobacteraceae*)、诺卡氏菌科 (*Nocardioideae*) 及甲基杆菌科 (*Methylobacteriaceae*) 等,且随着肿瘤的分级增加,类杆菌科细菌的相对丰度逐渐降低,而土壤球菌属的相对丰度逐渐增加。因此,乳房微生态可能与乳腺癌分级、分型具有一定相关性。Salman 等^[12] 发现高危型人乳头状瘤病毒 (HPV) DNA 在 47% 的乳腺癌组织中表达,其中 HPV39 是最常见的 HPV 类型,且 HPV 的 E7 蛋白在乳腺癌组织中高表达。EB 病毒在 24.4% 的乳腺癌组织中表达,但与其与乳腺癌分级、分期、雌激素状态均无相关性^[13]。小鼠乳腺肿瘤病毒 (MMTV) 在 36% 的乳腺癌组织中表达^[14]。因此,乳腺组织病毒群落可能与乳腺癌发生发展具有一定相关性,需要更多的研究探讨其潜在的分子机制。综上所述,乳房微生物群与乳腺癌的发生发展可能存在一定关系,进一步对乳房微生态及其在乳腺癌发生发展中的潜在机制进行研究具有重要意义。

3. 肠道微生态分泌、调节代谢产物:肠道微生态的变化可影响肠道微生态衍生的肠道微生物代谢组变化,进而影响乳腺癌的发生发展。众所周知,肿瘤代谢改变是肿瘤的特征之一^[15]。乳腺癌细胞即使在氧气充足的条件下,其能量代谢模式也会转变为“有氧糖酵解”,从而促进其增殖。除此之外,乳腺癌细胞也上调其他代谢通路,如谷氨酰胺代谢通路、脂肪和脂肪酸代谢通路、谷氨酰胺-丝氨酸代谢通路和胆固醇代谢通路。这些代谢方面的变化在促进增殖、血管生成、上皮间质转化方面均具有重要作用。肠道微生态也可调节肿瘤细胞代谢从而影响肿瘤的发生发展。肠道微生物群分泌调节乳腺癌的生物活性代谢物(如重新激活的雌激素、短链脂肪酸、氨基酸代谢物及次级胆汁酸),这些代谢物通过循环转移到远处部位发挥作用。Mikó 等^[16] 发现细菌的代谢产物石胆酸在体外和体内对乳

腺癌细胞均具有抑制作用,且在早期乳腺癌患者中,石胆酸的产生减少。Thirunavukkarasan 等^[17] 报道短链脂肪酸可通过多种途径降低乳腺癌细胞的侵袭潜能。Kovács 等^[18] 报道细菌代谢产物尸胺可抑制乳腺癌细胞的运动和侵袭,并通过减少线粒体氧化减少乳腺癌细胞干性。肠道菌群可通过提高 β -葡萄糖醛酸酶表达增加血液中雌激素水平^[19]。肠道菌群还可代谢来自饮食多酚的植物雌激素。肠道微生物的丰度和功能是绝经后女性雌激素代谢的关键决定因素,影响非卵巢来源的雌激素水平,从而影响绝经后女性乳腺癌的发生发展。Flores 等^[20] 发现梭菌 (*Clostridiales*) 在雌激素再激活中具有关键作用,并证明梭菌在乳腺癌患者中相对丰度增加,促进雌激素阳性乳腺癌的进展。然而,关于肠道微生态、微生物代谢组、乳腺癌细胞代谢的相互作用,我们仍知之甚少,有待进一步研究。

4. 肠道微生态影响免疫功能:胃肠道含有大量的免疫细胞,肠道微生态可影响宿主的免疫功能。肠道微生物代谢组通过产生被称为微生物相关分子模式 (MAMPs) 的微生物基序(抗原,如脂多糖、短链脂肪酸和肽聚糖)来促进胃肠道黏膜和相关淋巴组织的发育。MAMP 由抗原提呈细胞中的模式识别受体识别。肠道微生态使用 MAMP 来沟通、训练和支持先天免疫系统的成熟,以发挥如下作用:(1)通过区分自我和非我来调节机体耐受性;(2)确保先天免疫细胞的动态平衡;(3)通过产生诱导适应性免疫系统反应的共刺激信号,连接先天免疫系统和适应性免疫系统^[21]。微生物群的失调往往会导致宿主免疫系统的破坏。如微生物群落的变化可导致淋巴细胞减少及中性粒细胞增加,而这两者均可降低乳腺癌患者的存活率^[22]。

二、肠道微生态与乳腺癌治疗

肠道微生态和抗癌治疗之间的相互作用包括以下方面:(1)肠道微生态可影响化疗药物,使其失活或激活;(2)肠道微生态可调节免疫系统;(3)肠道微生态可影响化疗、放疗、免疫治疗的不良反应;(4)抗癌治疗也可调节肠道微生态。我们从肠道微生态与化疗、放疗、免疫治疗不良反应等方面进行讨论。

1. 肠道微生态与放疗:既往研究结果表明,与正常小鼠相比,恶性肿瘤放疗对无菌小鼠影响较小,抗生素治疗可能会降低肿瘤放疗的效果^[23]。肠道细菌和真菌可以改变免疫系统来决定对放疗的反应。肠道微生态通过改变葡萄糖利用和脂肪酸氧化之间的平衡来改变代谢状况,影响肿瘤微环境中的免疫反应,从而改变癌细胞对放疗的敏感性。M1 巨噬细胞增强乳腺癌细胞的放射敏感性,而 M2 巨噬细胞触发放射抵抗^[22]。

Uribe-Herranz 等^[24]研究发现,万古霉素敏感菌的缺失提高了放疗疗效,肠道微生态可增强米索硝唑对放疗的增敏作用。

2. 肠道微生态与化疗:越来越多的证据表明,肠道微生态可调节宿主对化疗药物的应答。肠道微生态调节化疗主要有 3 个临床结果:促进药物疗效、抑制药物疗效及调节药物不良反应。Lehouritis 等^[25]研究了细菌对常用化疗药物疗效的潜在影响,在体外和体内检测细菌和癌细胞系对化疗药物介导的癌细胞杀伤效果的变化;在体外测试的 30 种药物中,大肠杆菌抑制了 10 种化疗药物的疗效,提高 6 种化疗药物的疗效。蒽环类药物是临床常用的抗乳腺癌药物,由链霉菌(*Streptomyces*)合成,一些细菌可代谢蒽环类药物,如链霉菌 WAC04685 能去糖基化阿霉素并使其失活^[26]。同样,蒽环类药物可调节肠道微生物群的组成,如蒽环类药物可对不动杆菌种起到抑菌作用^[27]。紫杉醇也是临床常用的抗乳腺癌药物,紫杉烷可能是细菌代谢的对象^[28]。此外,紫杉烷也可以干扰微生物组组成,且激活免疫系统^[15]。抗代谢类化疗药物如 5-氟尿嘧啶(5-FU)和吉西他滨均由微生物代谢,而细菌酶可激活这两种药物^[29]。此外,5-FU 和吉西他滨都具有杀菌性能,能调节肠道微生物组组成^[30]。因此,可针对肠道微生态来提高化疗药物的疗效和降低不良反应。

3. 肠道微生态与内分泌治疗:选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬能调节肠道微生物代谢组的组成。他莫昔芬对铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、牙龈卟啉单胞菌、变形链球菌、粪肠球菌和嗜热硬脂芽孢杆菌均有毒性^[15]。然而,目前很少有研究讨论肠道微生物群和乳腺癌内分泌治疗之间的关系。由于肠道微生态能影响雌激素代谢,因此,肠道微生态有可能影响乳腺癌内分泌治疗,有待临床研究进一步证实。

4. 肠道微生态与免疫治疗:越来越多的研究表明肠道微生态可影响恶性肿瘤免疫治疗^[31]。鞘氨醇单胞菌(*Sphingomonas*)下调与乳腺癌患者程序性死亡受体 1(PD-1)抗体治疗无效有关^[32]。口服双歧杆菌可促进 CD8⁺ T 淋巴细胞产生干扰素(IFN)- γ ,进而增强树突状细胞活性,提高抗程序性死亡受体-配体 1(抗 PD-L1)疗效^[33]。脆弱杆菌可激活 Th1 细胞增强抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA4)的效力,促进与肿瘤新抗原和细菌抗原的交叉反应^[34]。因此,调控微生物群可能成为提高肿瘤免疫治疗疗效的新策略。展望未来,需要更深入地探讨将特定肠道微生物群与宿主免疫相关的潜在生物学机制,以调节免疫治疗的反应性和耐药性,提高治疗效果。

5. 肠道微生态与不良反应:抗肿瘤治疗在治疗肿

瘤的同时也会产生不良反应。肠道微生态可调节抗肿瘤治疗的不良反应。胃肠道黏膜炎的临床表现为腹泻、疼痛和体重减轻,是化疗的一种常见不良反应,且经常导致化疗药物剂量限制,从而降低抗癌治疗效果。除了化疗药物激活的多种宿主促炎和凋亡途径外,肠道微生态紊乱是黏膜炎发病机制的核心^[29]。相关研究发现,丰富的肠道微生物组对环磷酰胺诱导的黏膜损伤具有保护作用^[35]。作为益生菌的植物乳杆菌菌株可减轻环磷酰胺诱导小鼠肠黏膜损伤、代谢和肠道菌群紊乱^[36]。5-FU 可诱导黏膜炎,从而削弱肠道屏障,诱导细菌移位。口服益生菌 Lcr35 和 Labi 可改善 5-FU 所致小鼠模型的肠黏膜炎^[37]。这表明益生菌在未来可作为预防或治疗化疗所致黏膜炎的治疗策略。肠道微生态与放疗不良反应密切相关。Reis 等^[38]发现放疗不良反应与梭状芽胞杆菌、玫瑰孢子菌及弧形杆菌过多有关。Cui 等^[39]发现粪菌移植(FMT)提高了受辐射动物的存活率与外周血 WBC 计数,改善胃肠道功能并增强肠道上皮完整性。因此,FMT 可能作为一种治疗手段以减轻放疗不良反应,改善肿瘤患者放疗预后。

三、肠道微生态临床应用方向

饮食、益生菌、FMT、抗生素是影响肠道微生态的 4 种方式,可通过其调节肠道微生态,预防、治疗乳腺癌。

1. 饮食:饮食的改变可能会通过改变肠道微生态而导致疾病的发生发展。植物性饮食刺激了细菌多样性,而动物性饮食则减少了消化系统中的厚壁菌数量^[40]。饮食在肠道微生物群和雌激素代谢之间的相互作用至关重要。西式饮食(高糖、高脂、低纤维)能增加 β -葡萄糖醛酸酶的表达及血液中雌激素水平。其中低纤维也能减弱丁酸盐抑制肿瘤的作用。而高纤维饮食会减少 β -葡萄糖醛酸酶的表达,降低全身雌激素水平,并增加性激素结合球蛋白水平,同时排泄雌激素。高纤维饮食还可促进肠道碱性磷酸酶产量的增加,这对肠道屏障的完整性至关重要^[21]。因此,调整饮食方式可降低乳腺癌的发生率。研究发现,富含纤维和多酚的饮食可以提高乳腺癌的存活率^[41]。所以可通过调整饮食方式,维持肠道微生态,从而预防乳腺癌发生,提高患者生存率。

2. 益生菌:益生菌也可调节肠道微生态从而影响乳腺癌的发生发展。Lakritz 等^[42]研究结果发现,益生菌罗氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)抑制了乳腺癌早期癌变,并提高乳腺细胞对凋亡的敏感性。与此一致,Yazdi 等^[43]发现口服嗜酸乳杆菌(*acidophilus*)能抑制乳腺癌发展。de Moreno 等^[44]发现乳杆菌可提高 IL-10

水平,并降低 IL-6 水平,从而抑制乳腺癌。日本一项研究发现,从青春期开始长期口服含干酪乳杆菌饮料能降低乳腺癌发生率^[45]。此外,益生菌可提高免疫疗效,口服双歧杆菌可增加 CD8⁺ 肿瘤特异性 T 淋巴细胞肿瘤组织的浸润并产生 IFN- γ ,通过增加肿瘤内树突状细胞的激活来改善抗肿瘤免疫应答和抗 PD-L1 疗效^[33]。尽管上述研究提供了益生菌抑制乳腺癌的证据,但在乳腺癌中使用益生菌仍存在一些基本问题,应根据乳腺癌的临床特点及益生菌与常规治疗的相互作用,确定益生菌的菌种、剂量和治疗方案。

3. FMT:FMT 是改变肠道微生态最激进、最有效的方法,可从抗 PD-1 反应者身上制备粪便样本,这些样本显示出有利的共生细菌组成,然后通过内窥镜移植或口服给药到抗 PD-1 耐药且肠道微生物组成不利的患者体内,从而增加抗肿瘤免疫应答^[46-47]。此外,如上所述,FMT 可能作为一种治疗手段来减轻放疗的不良反应,改善肿瘤患者放疗的预后。但是,对人类有利的肠道微生物尚未完全明确。因此,FMT 可能会转移致病微生物到患者体内,从而导致疾病。这是影响 FMT 临床应用的主要问题,还需进行更多的研究来探讨,为其更好地应用于临床打下基础。

4. 抗生素:抗生素同样能调节肠道微生态。上文已讨论抗生素引起的微生物组成变化可能通过多种途径调控乳腺癌发生发展,因此,设计针对特定微生物群的抗生素可能有助于调节肠道微生物群,作为降低乳腺癌风险的一种可能方式。然而,在试图定义有益或病理性微生物特征时,由病理、生理和环境差异引起的不同人群之间的微生物群多样性是一个关键挑战。这些微生物的复杂多样性使得识别稳定的特定恶性肿瘤特征变得具有挑战性。

5. 作为诊断、治疗及预后标志物:肠道微生态与乳腺癌的发生发展相关,因此肠道微生态可作为乳腺癌诊断、分期、治疗及预后的标志物。本文的第一部分已经讨论了肠道微生态与乳腺癌的相关性。因此,肠道微生态是潜在的作为诊断乳腺癌的无创性标志物。粪便标本中的波尔特氏梭菌(*C. bolteae*)、天冬酰胺弧菌(*C. asparagiforme*)和均匀弧菌(*B. uniformis*)的相对优势与腋窝淋巴结的侵袭有关^[48]。因此,肠道微生态可能作为预测腋窝淋巴结是否转移的标志物,菌群多样性越高,免疫检查点抑制剂的应答率越高^[32]。治疗前的粪便 DNA 测序通过量化群落丰度和公认的“有益”或“有害”细菌的相对比例,可能会提示免疫治疗的结果,并最终帮助指导治疗。未来,肠道微生态可作为标志物用于预测给定免疫疗法的潜在疗效,并通过微生物区系提供更多干预措施,以提高免疫疗法的效力,或

减少治疗相关的不良反应。

四、展望

微生态失调是乳腺癌的特征,无论是在乳房组织还是在肠道中。在理解微生态在乳腺癌中的作用方面,我们还知之甚少。未来需要进一步探索微生态如何影响乳腺癌的进展,以预防和治疗乳腺癌。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Wang N, Sun T, Xu J. Tumor-related Microbiome in the Breast Microenvironment and Breast Cancer [J]. J Cancer, 2021, 12 (16): 4841-4848.
- [3] Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer [J]. JAMA, 2004, 291 (7): 827-835.
- [4] Friedman GD, Oestreich N, Chan J, et al. Antibiotics and risk of breast cancer; up to 9 years of follow-up of 2.1 million women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15 (11): 2102-2106.
- [5] Patangia DV, Anthony RC, Dempsey E, et al. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health [J]. Microbiol Open, 2022, 11 (1): e1260.
- [6] Goedert JJ, Jones G, Hua X, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107 (8): djv147.
- [7] Luu TH, Michel C, Bard JM, et al. Intestinal Proportion of Blautia sp. is Associated with Clinical Stage and Histoprognotic Grade in Patients with Early-Stage Breast Cancer [J]. Nutr Cancer, 2017, 69 (2): 267-275.
- [8] Wu AH, Tseng C, Vigen C, et al. Gut microbiome associations with breast cancer risk factors and tumor characteristics: a pilot study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182 (2): 451-463.
- [9] Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer [J]. PLoS One, 2014, 9 (1): e83744.
- [10] Banerjee S, Tian T, Wei Z, et al. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 951.
- [11] Meng S, Chen B, Yang J, et al. Study of Microbiomes in Aseptically Collected Samples of Human Breast Tissue Using Needle Biopsy and the Potential Role of in situ Tissue Microbiomes for Promoting Malignancy [J]. Front Oncol, 2018, 8: 318.
- [12] Salman NA, Davies G, Majidy F, et al. Association of High Risk Human Papillomavirus and Breast cancer: A UK based Study [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43591.
- [13] Naushad W, Surriya O, Sadia H. Prevalence of EBV, HPV and MMTV in Pakistani breast cancer patients: A possible etiological role of viruses in breast cancer [J]. Infect Genet Evol, 2017, 54: 230-237.
- [14] Nartey T, Mazzanti CM, Melana S, et al. Mouse mammary tumor-like virus (MMTV) is present in human breast tissue before development of virally associated breast cancer [J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12: 1.
- [15] Mikó E, Kovács T, Sebő E, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored [J]. Cells, 2019, 8 (4): 293.
- [16] 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.
- [17] Thirunavukkarasan M, Wang C, Rao A, et al. Short-chain fatty acid receptors inhibit invasive phenotypes in breast cancer cells [J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e186334.
- [18] Kovács T, Mikó E, Vida A, et al. Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 1300.
- [19] Gloux K, Berteau O, El Oumami H, et al. A metagenomic β -glucuronidase uncovers a core adaptive function of the human intestinal microbiome [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (Suppl 1): 4539-4546.
- [20] Flores R, Shi J, Fuhrman B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study [J]. J Transl Med, 2012, 10: 253.
- [21] Devoy C, Flores BY, Tangney M. Understanding and harnessing triple-negative breast cancer-related microbiota in oncology [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1020121.
- [22] Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, et al. Microbiome and Breast

- Cancer: New Role for an Ancient Population [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:120.
- [23] McLaughlin MM, Dacquist MP, Jacobus DP, et al. EFFECTS OF THE GERMFREE STATE ON RESPONSES OF MICE TO WHOLE-BODY IRRADIATION [J]. *Radiat Res*, 1964, 23:333-349.
- [24] Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1):466-479.
- [25] Lehoutritis P, Cummins J, Stanton M, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14554.
- [26] Dhakal D, Lim SK, Kim DH, et al. Complete genome sequence of *Streptomyces peucetius* ATCC 27952, the producer of anticancer anthracyclines and diverse secondary metabolites [J]. *J Biotechnol*, 2018, 267:50-54.
- [27] McCarron AJ, Armstrong C, Glynn G, et al. Antibacterial effects on acinetobacter species of commonly employed antineoplastic agents used in the treatment of haematological malignancies: an in vitro laboratory evaluation [J]. *Br J Biomed Sci*, 2012, 69(1):14-17.
- [28] Dou TY, Luan HW, Liu XB, et al. Enzymatic hydrolysis of 7-xylosyltaxanes by an extracellular xylosidase from *Cellulosimicrobium cellulans* [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(9):1905-1910.
- [29] Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6):356-365.
- [30] Vanlancker E, Vanhoecke B, Smet R, et al. 5-Fluorouracil sensitivity varies among oral micro-organisms [J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(8):775-783.
- [31] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):108.
- [32] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- [33] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084-1089.
- [34] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1084.
- [35] Liu T, Wu Y, Wang L, et al. A More Robust Gut Microbiota in Calorie-Restricted Mice Is Associated with Attenuated Intestinal Injury Caused by the Chemotherapy Drug Cyclophosphamide [J]. *mBio*, 2019, 10(2):e02903-e02918.
- [36] Xie JH, Fan ST, Nie SP, et al. *Lactobacillus plantarum* NCU116 attenuates cyclophosphamide-induced intestinal mucosal injury, metabolism and intestinal microbiota disorders in mice [J]. *Food Funct*, 2016, 7(3):1584-1592.
- [37] Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, et al. Amelioration of Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis by Orally Administered Probiotics in a Mouse Model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e138746.
- [38] Reis FM, Andreyev HJN, Mohammed K, et al. Microbiota- and Radiotherapy-Induced Gastrointestinal Side-Effects (MARS) Study: A Large Pilot Study of the Microbiome in Acute and Late-Radiation Enteropathy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21):6487-6500.
- [39] Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(4):448-461.
- [40] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505(7484):559-563.
- [41] Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(1):9-17.
- [42] Lakritz JR, Poutahidis T, Levkovich T, et al. Beneficial bacteria stimulate host immune cells to counteract dietary and genetic predisposition to mammary cancer in mice [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(3):529-540.
- [43] Yazdi MH, Soltan Dallal MM, Hassan ZM, et al. Oral administration of *Lactobacillus acidophilus* induces IL-12 production in spleen cell culture of BALB/c mice bearing transplanted breast tumour [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(2):227-232.
- [44] de Moreno de LeBlanc A, Matar C, Thériault C, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on immune cells associated to mammary glands in normal and a breast cancer model [J]. *Immunobiology*, 2005, 210(5):349-358.
- [45] Toi M, Hirota S, Tomotaki A, et al. Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study [J]. *Curr Nutr Food Sci*, 2013, 9(3):194-200.
- [46] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. *Science*, 2021, 371(6529):602-609.
- [47] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2021, 371(6529):595-602.
- [48] 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.

(收稿日期:2022-11-21)

(本文编辑:余晓曼)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2023 年 1 期《临床内科杂志》综述与讲座——“人体微生态与临床实践”栏目导读

人体含有大量微生物,包括细菌、病毒、古生菌、真核生物,其在人类健康和疾病方面发挥重要作用。本期“综述与讲座”栏目特别邀请武汉科技大学医学院王强教授为“人体微生态与临床实践”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。王强教授撰写的《呼吸道菌群干预与抗生素合理使用》对口咽共生菌与呼吸道感染临床实践及抗生素处方之间联系的现有知识进行回顾,并强调关于口咽共生菌未来研究前景的重要价值。武汉科技大学医学院吴清明教授撰写的《肠道菌群与代谢相关脂肪性肝病》针对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)在肠道菌群方面的研究进行综述,为临床 MAFLD 的防治提供新思路。湖北省妇幼保健院黄自明教授撰写的《肠道微生态与乳腺癌发生发展关系的研究进展》对肠道微生态在乳腺癌发生发展及治疗中的作用进行综述,探讨肠道微生态在乳腺癌中的应用前景。武汉大学中南医院邵亮教授、南方科技大学第二附属医院郭智教授撰写的《粪菌移植在治疗急性移植植物抗宿主病中的作用》对粪菌移植在异基因造血干细胞移植后胃肠道急性移植植物抗宿主病治疗中的应用进行综述,粪菌移植目前可作为异基因造血干细胞移植后急性胃肠道移植植物抗宿主病三线治疗手段提供了临床参考。香港大学深圳医院王钧教授、南方科技大学第二附属医院郭智教授撰写的《肠道微生态与免疫检查点抑制剂的临床应用管理》对肿瘤免疫治疗相关不良反应强调多学科协调观察,通过对肠道微生物群的认知促进临床治疗个体化,尝试通过调节肠道微生态在肿瘤免疫治疗患者管理中发挥作用。

本栏目对上述人体微生态与临床实践 5 个方面阐述专家的观点,并进行逐一综述。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部