

益生菌对癌症治疗副作用的改善效果: 回顾与展望*

陈文杰¹, 魏静^{2△}, 陈廷涛^{2△}

1. 南昌大学 玛丽女王学院(南昌 330000); 2. 南昌大学 转化医学研究院(南昌 330000)

【摘要】 当前癌症治疗方案主要包括手术切除、放射治疗、化学治疗和免疫治疗,上述疗法在延长患者生存期的同时,往往伴有多种副作用。肠道微生物在人体健康和疾病发生发展中扮演了重要的角色,参与了宿主近乎所有的生理生化进程。作为一种外源性干预,益生菌具有预防疾病、增强免疫力等作用,其自身抗癌能力和对癌症治疗副作用改善效果正逐渐得到认可和重视。本文通过总结近年来研究肠道菌群与肿瘤发生发展的相关进展,重点讨论了益生菌在改善肿瘤各种疗法副作用方面的应用,期望能为益生菌在癌症治疗的临床使用提供有益参考。

【关键词】 益生菌 癌症治疗 副作用 肠道菌群

Probiotics' Ameliorating Effect on Side Effects of Cancer Treatment: Reflections and Prospects CHEN Wen-jie¹, WEI Jing^{2△}, CHEN Ting-tao^{2△}. 1. Queen Marry School, Nanchang University, Nanchang 330000, China; 2. Institute of Translational Medicine, Nanchang University, Nanchang 330000, China

△ Corresponding author, WEI Jing, E-mail: 315794984@qq.com; CHEN Ting-tao, E-mail: chentingtao1984@163.com

【Abstract】 Surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy are the main therapies for cancers. These cancer therapies all prolong patient survival, but also bring multiple side effects. Gut microbiota participates in almost all the physiological and biochemical processes of the host, playing a key role in human health and diseases. As an exogenous intervention, probiotics can prevent diseases and enhance immunity. Their anti-cancer ability and ameliorative effect have received increasing recognition. Herein, we reported the latest findings on gut microbiota and cancer pathogenesis, focusing on the application of probiotics in reducing the side effects caused by cancer therapies and hoping to provide supportive references for the clinical use of probiotics in cancer treatment.

【Key words】 Probiotics Cancer treatment Side effects Gut microbiota

癌症是目前全世界的一个主要死因,对癌症患者和社会造成巨大的负担。当前癌症治疗主要有四种方式:手术治疗、放射治疗、化学治疗和免疫治疗,但治疗过程中往往伴随多种副作用(如腹泻、感染、呕吐、黏膜炎等),为患者带来痛苦,因此,寻找合适的干预措施,尽量减少上述疗法带来的副作用,提升患者生存质量至关重要。

鉴于此,本综述通过总结近年来研究肠道菌群与肿瘤发生发展的相关进展,重点讨论了益生菌在改善肿瘤各种疗法副作用方面的应用,以期益生菌在癌症治疗的临床使用提供参考。

1 肠道菌群紊乱与癌症发生密切相关

人体肠道含有至少500种细菌^[1],其可通过参与多种生物化学反应对宿主产生一系列有益效应,主要包括:①为宿主提供能量、合成多种营养因子并产生多种水解酶;②通过自身抗原呈递,调节宿主的免疫力;③通过生

态竞争作用,减少有害菌的定植和繁殖;④影响宿主细胞增殖与血管发生;⑤调节肠道内分泌功能、神经递质及神经信号的传导;⑥影响骨密度;⑦参与胆盐、药物以及毒物的代谢。肠道菌群与神经系统疾病、代谢性疾病、自身免疫病、炎性疾病及心血管疾病关系密切^[2]。

如其他生态系统一样,肠道微生态具有自我调节的能力,但超出限度时将引发肠道菌群的微生态失调,这可能会造成肠道内环境乃至整个机体内稳态的紊乱,继而诱导疾病(包括肿瘤)的发生发展^[2-3]。有研究结果^[4-5]发现,肠道菌群失调可诱发致癌微生物的感染(如幽门螺杆菌)、影响基因组稳定性、干扰细胞死亡和增殖信号的传导以促进正常细胞向永生细胞转化,诱发癌变。

2 益生菌对癌症治疗副作用的改善效果

据世界卫生组织(WHO)定义:“益生菌是一种或一系列组成明确的且有益于宿主的活性微生物,当摄入一定剂量后,能够为宿主带来有益作用”^[6]。益生菌除了通过调节宿主局部以及系统性免疫功能,还可以调节肠道菌群平衡以达到促进营养物质吸收、抑制致病菌的定植、改善肠道微生态和稳定肠道环境内稳态的效果^[2,7]。研究表明,益生菌能够改善宿主体质、增强患者对抗癌药

* 国家自然科学基金地区项目(No. 82060638)、江西省“双千计划”、江西省省主要学科学术和技术带头人计划(No. 20194BCJ22032)资助

△ 通信作者, 魏静, E-mail: 315794984@qq.com; 陈廷涛, E-mail: chentingtao1984@163.com

物的响应性、纠正癌症治疗引起的肠道菌群失调、减少抗生素使用及改善癌症治疗伴随的副作用。

2.1 益生菌对癌症手术治疗副作用的改善效果

手术治疗主要应用于实体瘤,其目的在于移除癌灶或是整个受累器官。作为一种侵入性的治疗手段,手术治疗往往伴随创伤、感染、炎症和多种术后并发症。此外,手术侵入与术后抗生素的应用将影响肠道菌群的平衡、破坏肠道屏障的完整性。应用益生菌可以增强患者免疫力与营养水平、减轻炎症、改善肠道菌群紊乱、减少抗生素使用、缩短住院时间,达到改善手术治疗并发症的目的。

2.1.1 胃癌 在两项关于胃癌的研究中,接受胃部分切除术的患者中使用*L. plantarum* MH-301、*B. animalis* subsp. *lactis* LPL-RH、*L. rhamnosus* LGG-18、*L. acidophilus* 组合的复配益生菌的病人的营养指数和免疫指数均得到显著改善^[8];在接受胃全切除术的患者中,使用益生菌的病人除了观察到免疫力提高,还观察到了炎症水平下降^[9]。这两项研究均表明胃癌患者行胃切除术后使用益生菌补剂作为辅助治疗能够有效减轻术后并发症、改善预后。

另外,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)的感染是胃癌最关键的致病因素,某些菌种如乳杆菌属(*Lactobacillus*)可定植于人体胃部拮抗幽门螺杆菌^[10]。有报道称,单独服用益生菌即可降低细菌载量,而与抗生素联合使用可提高清除率并减少抗生素的副作用^[10-11]。因此,利用益生菌辅助治疗幽门螺杆菌感染是一种可行的方法。研究表明,益生菌可通过分泌抗菌物质、微生态竞争、增强胃黏膜-碳酸氢盐屏障、提高宿主免疫等一系列方式抑制幽门螺杆菌的生长^[10]。但临床研究尚不充分,其机制也还未研究透彻,希望能在未来进行更深入的探索。

2.1.2 结直肠癌 ZAHARUDDIN等^[12]在一项结直肠癌临床研究中,通过血清学测试表明益生菌使用组的患者血液中促炎性因子如TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17A、IL-17C及IL-22均低于安慰剂组,提示益生菌能够显著改善术后炎症反应。手术后常使用抗生素减少感染,DARBANDI等^[13]的Meta分析表明应用益生菌联合抗生素可以进一步减轻术后并发症、提高抗炎抗感染效果、缩短术后抗生素应用时长以及提高术后患者生存期。这体现了益生菌作为癌症手术辅助治疗的高效性和协同性。

此外,益生菌在结直肠癌预防、诊断中也取得了进展。如嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)丰度在结直肠癌患者中显著降低,且在动物实验中确定了该菌的防癌效果,其机制与该菌分泌的 β -半乳糖苷酶(β -

galactosidase)有关^[14],还有研究表明益生菌有利于结肠镜前肠道准备(bowel preparation)的加快恢复^[15]。

2.1.3 其他手术 两项关于胰-十二指肠切除術的研究显示在围术期和术后使用益生菌可以减少术后感染如肺炎、菌血症、胆管炎、尿路感染以及术区感染、减少住院时间与抗生素使用时间^[16-17]。在另一项关于壶腹周围癌手术的研究中,益生菌补剂在改善感染、住院时间、抗生素使用、胃排空和死亡率方面得到证实^[18]。遗憾的是,该研究并未对手术过程详细描述,且没有观察到益生菌改善胰腺瘘管(壶腹周围癌最常见的并发症)的发生。

在手术治疗中,益生菌的作用机制主要在于特异性调节肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)、巨噬细胞(macrophage, M ϕ)及外周血单核细胞的关键信号通路如NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt等,进而影响下游信号通路并最终调节多种产物如白介素(interleukins, ILs)、干扰素(interferons, IFNs)等,继而提高IECs、M ϕ 、树突细胞和T淋巴细胞的功能、影响T淋巴细胞整体数量以促进抗体分泌、调节肠黏膜细胞的自噬和淋巴细胞亚型的比例,最终产生抵抗生理性应激、调节细胞因子分泌的效果^[7]。值得注意的是益生菌作用的通路具有高度特异性,可以精确到种(species)水平^[7]。此外,益生菌还可以提高术后肠道紧密连接蛋白-1(claudin-1)、闭锁蛋白(occludin)及闭锁小带(zonula occludens-1, ZO-1)的密度,有助于肠黏膜免疫和完整性的恢复^[9]。

2.2 益生菌对癌症放射治疗副作用的改善效果

全球约半数的癌症患者接受放射治疗^[19]。由于放射治疗缺乏癌细胞特异性,辐照区正常组织也会受损,带来副作用和并发症^[20-21]。其中,黏膜炎是最为常见的副作用之一,此外还包括口干症、口腔感染和胃肠道不适等^[21]。放射线可破坏细胞的DNA并形成双链断裂使之不能继续增殖并启动包括凋亡、细胞裂亡/有丝分裂灾难(mitotic cell death/catastrophe)、坏死、衰老(senescence)或自噬等在内的细胞死亡程序^[22]。辐射对于肠内共生微生物同样具有损害作用,大量研究证实了癌症放射治疗可以诱发宿主肠道菌群的紊乱,主要表现为肠道微生物多样性与丰度下降、致病菌如变形菌门(Proteobacteria)和梭杆菌门(Fusobacteria)丰度增加以及有益菌如粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)减少^[23],并引发宿主肠道菌群的紊乱。

一项使用*L. plantarum* MH-301、*B. animalis* subsp. *lactis* LPL-RH、*L. rhamnosus* LGG-18、*L. acidophilus*组合作为复配益生菌的研究表明,该益生菌组合可显著降低放射疗法带来的黏膜炎的严重程度与发生率并有助于改

善血液炎症因子水平^[24]。还有研究发现在头颈癌患者的放射治疗中,使用益生菌能够显著减少口腔念珠菌感染^[25]; VESTY等^[26]的研究表明对于头颈癌患者,放射治疗后使用益生菌含片可以有效降低口干症的发生率和严重性,这项研究的新颖之处在于使用了益生菌含片而非活菌胶囊,提高了益生菌在口腔中的过路时间和定植的可能。

在胃肠道副反应中,放射引起的腹泻是癌症放射治疗最常见的并发症,Meta分析表明益生菌能够显著改善这一副反应^[27]。进一步研究发现应用益生菌通过减少粪便钙网素、减少肠蠕动以改善胃肠道不适^[28]。值得注意的是,在接受放射治疗之前就使用益生菌,也可以预防性减少放、化疗中出现的副作用^[29]。

在放射联合化学治疗中,益生菌可以减轻放化疗带来的免疫细胞下降,下调多种细胞因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)以减轻炎症反应,减少正常组织死亡以及增加组织紧密连接有关蛋白(claudin-1、occludin及ZO-1等)的密度以维持黏膜完整性^[30]。此外,益生菌通过种间竞争改善微生态并减少有害菌丰度,这有利于稳定黏膜结构、恢复免疫力和减少细菌移位(bacterial translocation)。最后,双歧杆菌属的益生菌被认为在癌症放射治疗中更为适合用于缓解副作用^[31]。

2.3 益生菌对癌症化学治疗副作用的改善效果

抗癌药尤其是肿瘤化学治疗在癌症的治疗中广泛采用,但存在两大局限性,即毒性反应以及肿瘤耐药性的产生。其中毒性反应主要包括严重的腹泻、呕吐、便秘、恶心、黏膜炎、营养不良、胃肠道念珠菌病、溃疡等。上述不良反应以腹泻最为常见和严重,发生率可达50~80%,且有1/3的腹泻是严重腹泻(3~4级腹泻)^[30]。

目前人们对抗癌药物胃肠道毒性的副作用的产生机制并不十分清楚,但有研究表明,其发生机制可能由活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的氧化应激^[32]和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的过量释放^[33]介导。ROS介导的氧化应激可增加胃肠道黏膜通透性,诱导胃肠道黏膜完整性缺损,某些肠道革兰阳性菌株(如 *Enterococcus hirae*)可趁机侵犯下层结构,引起胃肠黏膜固有层(lamina propria, LP)中Th17与CD103⁺树突状细胞减少,进一步促进细菌入血^[34]。5-HT由肠嗜铬细胞受到抗癌药物引发的自由基增多而过量释放,通过激活肠迷走神经末梢的5-HT₃受体并最终兴奋延髓处的呕吐神经。5-HT的过量释放还影响胃肠道的间质Cajal细胞的功能,上调结肠水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)的表达,这与患者便秘、腹泻的发生关系密切^[33]。此外,抗癌药的使用还诱导了宿主肠道菌群失调,肠道微生物多样

性与丰度下降,有益菌如乳杆菌属和双歧杆菌属减少,有害菌如大肠埃希菌(*Escherichia coli*)与葡萄球菌属(*Staphylococcus*)的增加^[35]。小鼠模型显示,益生菌如 *L. rhamnosus* GG可通过转移肠绒毛上表达环氧化酶2(COX-2)的细胞到肠隐窝底部并诱导ROS,激活细胞保护性的NRF2(nuclear factor-erythroid 2-related factor-2)通路,从而保护肠道黏膜免受化疗或放疗的毒副作用^[36]。此外,部分益生菌可释放脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA),LTA通过分泌PGE₂的间充质干细胞激活上皮干细胞龕(epithelial stem cell niche),以保护上皮干细胞^[37]。另一项研究表明,使用复配益生菌通过促进肠黏膜屏障功能、减少血清与结肠内5-HT水平、下调促5-HT分泌的微生物丰度,可减轻小鼠因顺铂诱导的黏膜炎和异食癖^[33]。即益生菌的使用可促进肠隐窝增殖和抑制肠黏膜凋亡,保护肠道屏障、改善肠道菌群紊乱,同时调节宿主炎症因子与神经递质表达水平以改善炎症。

益生菌在实体瘤和血液肿瘤治疗的副作用改善取得了满意效果。在血液肿瘤的治疗中,REYNA-FIGUEROA等^[38]的研究表明益生菌可显著减轻儿童的急性白血病化疗的副作用。第4天之前,仅腹膨胀一项益生菌组发生率高于安慰剂组;第4天之后,所有并发症,包括便秘、腹膨胀、胀气、腹泻、呕吐、消化不良和恶心,益生菌组的发生率均远低于对照组。

在实体瘤的研究中益生菌及其衍生物在可以预防化疗期间的黏膜炎,大大降低了败血症的发生率。一项研究表明,益生菌的使用减少了鼻咽癌患者口黏膜炎的发生率和严重程度,还减少了CD3⁺、CD4⁺与CD8⁺T细胞计数,减轻了患者炎症反应^[30]。在一项150例接受5-FU化疗的结直肠癌患者的随机研究中,与瓜尔胶纤维相比, *L. rhamnosus* GG补充也减少了严重腹泻和胃肠道不适的发生^[39]。MOTOORI等^[40]的研究发现食管癌患者的新辅助化疗期间,使用复配益生菌患者的短链脂肪酸浓度升高、严重腹泻率和发热性中性粒细胞减少有所改善。在另一项研究中^[41],在患癌儿童使用短双歧杆菌作为辅助疗法显示益生菌使用组出现发热发作次数更少,静脉抗生素使用频率也降低。

益生菌可以通过激活LP的淋巴细胞分泌IL-22诱导的STAT3信号通路,加速肠干细胞再生,保护肠道黏膜在药物毒性下的完整性^[42]。值得注意的是,斯洛文尼亚报道了一起因益生菌移位的事件,这提示我们在临床应用中,需要综合考虑患者情况再确定益生菌补剂的使用^[43]。

总而言之,在临床研究中,益生菌在实体瘤和血液肿瘤的治疗中均具有改善并发症和副作用的效果,益生菌

在癌症化学治疗中的作用主要体现在加强抗癌药物效果和减轻抗癌药物的毒副作用。同时考虑到益生菌的作用机制具有特异性^[7], 日后的临床研究应对特定的癌症开发更为适合的益生菌组合。

2.4 益生菌对癌症免疫治疗副作用的改善效果

适用免疫治疗的癌症有十余种, 主要包括黑色素瘤、胃癌、结直肠癌等。当前免疫治疗通常为三类: 细胞因子类(如高剂量IL-2)、免疫检查点抑制剂类以及过继细胞疗法。免疫疗法伴随着多种副作用, 称为免疫治疗相关不良反应(immunotherapy-related adverse effects, irAEs)主要是消化系统毒性、呼吸系统毒性、免疫系统与造血系统毒性, 表现为结肠炎、腹泻、发热、腹部抽痛、便急、腹痛及肺炎等^[44]。目前对于免疫治疗副作用的病理生理研究尚不透彻, 或与细胞因子、自身免疫性及肿瘤微环境有关^[44-45]。

研究表明, 益生菌能通过多种机制提高患者对免疫疗法的响应, 提高免疫治疗的效率效果。LEE等^[46]发现对PD-1阻断剂或奥沙利铂有治疗效果的患者中肠道两歧双歧杆菌(*B. bifidum*)的丰度相较于无治疗效果的患者高, 后续动物研究表明两歧双歧杆菌作为补剂在小鼠肠道难以定植, 虽然四株菌株均表现出抗癌效应并可以提高小鼠对抗癌药的效力, 但只有其中两株(*B. bif_K57*与*B. bif_K18*)表现出同奥沙利铂(oxaliplatin)的协同效应。

动物实验证明, 使用益生菌补剂可降低小鼠接受免疫检查点抑制剂治疗所带来的结肠炎, 同时这种副反应的缓解没有以牺牲免疫治疗的疗效为代价^[47]。研究表明其机制主要在于通过启动IL-10/IL10Rα自促进循环及通过其代谢产物促进Treg细胞的代谢^[48]和减少3型肠黏膜内固有淋巴样细胞的数量以及减少功能性细胞因子(IL-23与IL-17)水平^[47]从而减轻炎症反应。

一种被认为是潜在益生菌的肠道内共生嗜粘蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, AKK)于2004年由DERRIEN分离, 隶属于疣微菌门(Verrucomicrobia), 近来在癌症免疫治疗中表现出很好的效果^[49]。一项关于IL-2和AKK联合治疗荷瘤小鼠的研究中, 口服AKK可显著增强IL-2对皮下黑色素瘤和结直肠肿瘤小鼠的治疗效果, 进一步实验表明AKK外膜蛋白衍生的Amuc通过激活Toll样受体2 (TLR2)信号通路介导抗肿瘤免疫应答, 同时口服补充AKK可保护肠道屏障功能并维持全身IL-2治疗下的黏膜稳态^[50]。此外AKK的作用在肿瘤化学治疗中对疗效的改善作用也在动物实验中得到了证实^[50]。遗憾的是目前尚未对AKK在改善癌症治疗副作用的方面进行研究, 希望能在未来进行探索。

3 思考与总结

尽管益生菌正逐渐成为癌症的一种辅助治疗方案, 但目前的相关研究仍存在三个瓶颈问题。第一, 当前的测序技术, 尤其是微生物学最常用的16S rRNA测序, 其准确性和精度越来越不能满足当前研究的需要^[51], 这主要与菌体间异质性、现有数据库体系不完善、实际操作误差等有关, 未来测序技术和生物分类学的进一步突破有望解决这个问题; 第二, 有部分研究认为益生菌在癌症治疗中疗效欠佳, 这可能与没有考虑到益生菌激活宿主通路的特异性^[7]以及所用菌体活性不高等因素有关。一种新的解决方案是工程益生菌, 通过将目的基因转入益生菌, 既可以满足益生菌的益生特性也能够满足药物蛋白的表达, 然而对于转基因生物的谨慎是工程益生菌的致命缺陷, 需要对此类菌株进行更为透彻的研究和临床实验; 第三, 目前越来越多的研究表明益生菌的应用需要考虑多方面因素, 如癌症种类、患者综合状况、选用益生菌的种类等等, 这也给益生菌的临床研究带来了挑战, 这需要研究者继续深耕微生物领域以解析单一微生物物种、微生物组以及宿主之间的互作关系, 目前无菌动物模型为研究这一关系带来了曙光。

癌症的治疗通常是一个漫长且复杂的过程, 作为一种较为安全、使用便利的医食同源品, 益生菌具有减少肠蠕动、增加粪便粘稠度、提高肠上皮完整性、减轻炎症反应以及减少机会性感染等功效, 可以显著减轻患者的副反应, 具有广阔的前景和极高的应用价值和临床意义, 值得继续深入研究和广泛应用。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] QIN J, LI R, RAES J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [2] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease. *New Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369–2379.
- [3] KATAOKA K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest*, 2016, 63(1-2): 27–37.
- [4] GARRETT W S. Cancer and the microbiota. *Science*, 2015, 348(6230): 80–86.
- [5] SCHWABE R F, JOBIN C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 800–812.
- [6] HOTEL A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria--Joint FAO/WHO expert consultation. (2001-10-01)[2022-01-15]. <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>.

- [7] THOMAS C M, VERSALOVIC J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*, 2010, 1(3): 148–163.
- [8] ZHENG C, CHEN T, WANG Y, *et al.* A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. *J Cancer*, 2019, 10(3): 568–576.
- [9] ZHENG C, CHEN T, LU J, *et al.* Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Food Funct*, 2021, 12(14): 6294–6308.
- [10] JI J, YANG H. Using probiotics as supplementation for antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1136.
- [11] CHEN L, XU W, LEE A, *et al.* The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *eBiomed*, 2018, 35: 87–96.
- [12] ZAHARUDDIN L, MOKHTAR N M, MUHAMMAD NAWAWI K N, *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 131.
- [13] DARBANDI A, MIRSHEKAR M, SHARIATI A, *et al.* The effects of probiotics on reducing the colorectal cancer surgery complications: A periodic review during 2007–2017. *Clin Nutr*, 2020, 39(8): 2358–2367.
- [14] LI Q, HU W, LIU W, *et al.* *Streptococcus thermophilus* inhibits colorectal tumorigenesis through secreting β -galactosidase. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1179–1193.
- [15] DENG X, TIAN H, YANG R, *et al.* Oral probiotics alleviate intestinal dysbacteriosis for people receiving bowel preparation. *Front Med*, 2020, 7: 73.
- [16] YOKOYAMA Y, MIYAKE T, KOKURYO T, *et al.* Effect of perioperative synbiotic treatment on bacterial translocation and postoperative infectious complications after pancreatoduodenectomy. *Digest Surg*, 2016, 33(3): 220–229.
- [17] RAYES N, SEEHOFER D, THERUVATH T, *et al.* Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: A randomized, double-blind trial. *Ann Surg*, 2007, 246(1): 36–41.
- [18] SOMMACAL H M, BERSCH V P, VITOLA S P, *et al.* Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: A randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3): 457–462.
- [19] YAP M L, ZUBIZARRETA E, BRAY F, *et al.* Global access to radiotherapy services: Have we made progress during the past decade? *J Glob Oncol*, 2016, 2(4): 207–215.
- [20] BEGG A C, STEWART F A, VENS C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 239–253.
- [21] De RUYSSCHER D, NIEDERMANN G, BURNET N G, *et al.* Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 13.
- [22] JACKSON S P, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 2009, 461(7267): 1071–1078.
- [23] FERNANDES A, OLIVEIRA A, SOARES R, *et al.* The effects of ionizing radiation on gut microbiota, a systematic review. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3025.
- [24] XIA C, JIANG C, LI W, *et al.* A phase II randomized clinical trial and mechanistic studies using improved probiotics to prevent oral mucositis induced by concurrent radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Front Immunol*, 2021, 12: 618150.
- [25] DOPPALAPUDI R, VUNDAVALLI S, PRABHAT M P. Effect of probiotic bacteria on oral in head- and neck-radiotherapy patients: A randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(3): 470–477.
- [26] VESTY A, GEAR K, BOUTELL S, *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on head and neck cancer patients post-radiotherapy: A pilot study. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13201.
- [27] DEVARAJ N K, SUPPIAH S, VEETIL S K, *et al.* The effects of probiotic supplementation on the incidence of diarrhea in cancer patients receiving radiation therapy: A systematic review with Meta-Analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2886.
- [28] DE LOERA RODRÍGUEZ L H, ORTIZ G G, RIVERO MORAGREGA P, *et al.* Effect of symbiotic supplementation on fecal calprotectin levels and lactic acid bacteria, Bifidobacteria, *Escherichia coli* and *Salmonella* DNA in patients with cervical cancer. *Nutrición Hospitalaria*, 2018, 35(6): 1394–1400.
- [29] THOMSEN M, VITETTA L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4): 1027–1047.
- [30] JIANG C, WANG H, XIA C, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2019, 125(7): 1081–1090.
- [31] BADGELEY A, ANWAR H, MODI K, *et al.* Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. *BBA Rev Cancer*, 2021, 1875(1): 188494.
- [32] QI L, LUO Q, ZHANG Y, *et al.* Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(8): 1469–1486.
- [33] 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 Immunol Res*, 2021, 2021: 9321196.
- [34] VIAUD S, DAILLÈRE R, BONECA I G, *et al.* Gut microbiome and anticancer immune response: Really hot Sh*t!. *Cell death differ*, 2015, 22(2): 199–214.
- [35] LI W, DENG X, CHEN T. Exploring the modulatory effects of gut microbiota in anti-cancer therapy. *Front Oncol*, 2021, 11: 644454.
- [36] CIORBA M A, RIEHL T E, RAO M S, *et al.* *Lactobacillus* probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclooxygenase-2-dependent manner. *Gut*, 2012, 61(6): 829–838.
- [37] RIEHL T E, ALVARADO D, EE X, *et al.* GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid,

- macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells. *Gut*, 2019, 68(6): 1003–1013.
- [38] REYNA-FIGUEROA J, BARRÓN-CALVILLO E, GARCÍA-PARRA C, *et al.* Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(6): 468–472.
- [39] OSTERLUND P, RUOTSALAINEN T, KORPELA R, *et al.* *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: A randomised study. *Brit J Cancer*, 2007, 97(8): 1028–1034.
- [40] MOTOORI M, YANO M, MIYATA H, *et al.* Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 93–99.
- [41] WADA M, NAGATA S, SAITO M, *et al.* Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer*, 2010, 18(6): 751–759.
- [42] HOU Q, YE L, LIU H, *et al.* *Lactobacillus* accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22. *Cell Death Differ*, 2018, 25(9): 1657–1670.
- [43] AVCIN S L, POKORN M, KITANOVSKI L, *et al.* *Bifidobacterium breve* sepsis in child with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(9): 1674–1675.
- [44] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 84–104.
- [45] BURKE K P, GREBINOSKI S, SHARPE A H, *et al.* Understanding adverse events of immunotherapy: A mechanistic perspective. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20192179[2022-01-15]. <https://doi.org/10.1084/jem.20192179>.
- [46] LEE S, CHO S, YOON Y, *et al.* *Bifidobacterium bifidum* strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice. *Nat Microbiol*, 2021, 6(3): 277–288.
- [47] WANG T, ZHENG N, LUO Q, *et al.* Probiotics abrogates immune checkpoint blockade-associated colitis by inhibiting group 3 innate lymphoid cells. *Front Immunol*, 2019, 10: 1235.
- [48] SUN S, LUO L, LIANG W, *et al.* *Bifidobacterium* alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade. *PNAS*, 2020, 117(44): 27509–27515.
- [49] KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, SKONIECZNA-ŻYDECKA K, HUPP T, *et al.* Next-generation probiotics - do they open new therapeutic strategies for cancer patients? *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2035659.
- [50] SHI L, SHENG J, CHEN G, *et al.* Combining IL-2-based immunotherapy with commensal probiotics produces enhanced antitumor immune response and tumor clearance. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000973[2021-12-13]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000973>.
- [51] JOHNSON J S, SPAKOWICZ D J, HONG B, *et al.* Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5029.
- (2022-01-18收稿, 2022-04-01修回)
- 编辑 汤 洁