

刘利军, 张晓桐, 靳奇文, 等. 益生菌对结直肠癌的改善作用与机制的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(21): 405–413. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110067

LIU Lijun, ZHANG Xiaotong, JIN Qiwen, et al. Research Progress on the Improvement Effect and Mechanism of Probiotics on Colorectal Cancer[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(21): 405–413. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110067

· 专题综述 ·

益生菌对结直肠癌的改善作用与机制的研究进展

刘利军, 张晓桐, 靳奇文, 刘 飞, 谢水琪, 孟祥晨*

(东北农业大学乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江哈尔滨 150030)

摘 要: 结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是全球最常见的癌症类型之一, 也是全球第二大癌症相关死亡原因。近年来, 我国结直肠癌发病率已跃居第二位, 对其防治也越来越重视。研究发现肠道菌群结构与 CRC 的发生发展密切相关。益生菌作为肠道有益微生物, 具有调节肠道免疫、增强肠道屏障和维持肠道菌群结构平衡等功能, 在 CRC 预防和辅助治疗方面扮演重要角色。本文综述了肠道菌群对 CRC 影响以及益生菌对结直肠癌作用机制的研究进展, 以为益生菌预防和缓解 CRC 提供理论基础。

关键词: 结直肠癌, 肠道菌群, 益生菌, 慢性炎症, 作用机制

中图分类号: R574

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)21-0405-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110067



本文网刊:

Research Progress on the Improvement Effect and Mechanism of Probiotics on Colorectal Cancer

LIU Lijun, ZHANG Xiaotong, JIN Qiwen, LIU Fei, XIE Shuiqi, MENG Xiangchen*

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer worldwide and the second leading cause of cancer-related death in the world. In recent years, the incidence of CRC has risen to the second place in China and more and more attention has been paid to its research. It has been found that the structure of intestinal flora is closely related to the occurrence and development of CRC. Probiotics, as a group of intestinal beneficial microorganisms, have the functions of regulating intestinal immunity, enhancing intestinal barrier and balancing of natural gut microflora. They play a significant role in the prevention and adjuvant therapy of CRC. This paper reviews the research progress on the effect of intestinal flora on CRC as well as the mechanism of probiotics on colorectal cancer, in order to lay a foundation for probiotics to prevent and alleviate CRC.

Key words: colorectal cancer; gut microbiota; probiotics; chronic inflammation; mechanism

结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是常见的发生于结直肠部位的消化道恶性肿瘤, CRC 通常以息肉开始, 在结肠或直肠的内层生长, 并继续发展为肿瘤, 早期没有任何症状, 到其进展期, 会出现腹痛、便血、腹泻、体重减轻等症状; 后期会出现转移灶的症状, 如转移至肺或肝脏等部位, 严重威胁人类生命健

康^[1]。CRC 的发病率和死亡率分别位列全球第三和第二, 据估计, 2018 年 CRC 新增病例超过 180 万例, 与 CRC 相关死亡超过 88.1 万例^[2]。近年来, 我国 CRC 发病率和死亡率也呈逐年增长的趋势, 其发病率和死亡率均位居我国恶性肿瘤前 5 位^[3]。CRC 的发病机制复杂, 是由环境、饮食、生活方式与遗传因

收稿日期: 2021-11-08

基金项目: 国家自然科学基金 (32072190); 东北农业大学“学术骨干”项目 (20XG12)。

作者简介: 刘利军 (1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品微生物, E-mail: 17806286824@163.com。

* 通信作者: 孟祥晨 (1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 乳品科学、食品微生物, E-mail: xchmeng@163.com。

素等共同作用而引发的多因素、多步骤过程,其中肠道菌群、炎症途径与 CRC 的发生发展密切相关^[4]。

目前,结直肠癌的治疗以化疗(如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、卡培他滨等)、放疗和外科手术为主,化疗药物往往会引起不同程度的消化道反应,如恶心、呕吐等,此外,术后可能出现肠道黏膜屏障功能降低,全身炎症增加,免疫功能降低等症状^[5]。鉴于肠道菌群在肠癌的发生发展中的作用,对肠道菌群进行干预成为预防和治疗 CRC 的一个潜在措施^[6]。近年来,越来越多的研究发现,益生菌具有预防、减轻或者治疗特定疾病的作用,基于细胞、动物模型和临床干预措施的最新研究表明,益生菌在预防 CRC 中起着至关重要的作用^[7]。本文综述了肠道菌群在 CRC 发生、发展中的作用,以及利用益生菌缓解结直肠癌的研究进展。

1 肠道菌群与结直肠癌

人体肠道中寄居着大量微生物,其数量超过 100 万亿,所包含的基因大约是人体自身基因的 100 倍^[8]。肠道菌群主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门在内的四个微生物门,其中厚壁菌门和拟杆菌门是健康成年人肠道微生物群中主要的细菌种类。微生物种类的多样性和密度从胃到结肠纵向增加,胃肠道提供有利于菌群定植的自然厌氧环境,反过来,肠道菌群对宿主生理产生重要影响,包括调节肠道代谢功能^[9]、刺激免疫系统发育^[10]以及维持肠道屏障完整性^[11]。

1.1 结直肠癌患者的肠道菌群变化

大多数 CRC 患者都有明显的肠道菌群失调现象。在各种相关性和机制的研究中发现,相较于健康人群,一些特定的细菌,包括 *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*)、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Enterococcus faecalis* 和 *Streptococcus gallolyticus* 等显著增加^[12-13];人类宏基因组研究发现 CRC 还与其他某些细菌的丰度相关,这些细菌包括 *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)以及 *Peptostreptococcus*、*Parvimonas* 属的细菌,它们在 CRC 患者的粪便、肠黏膜和肿瘤样本中表现出更高的丰度,而肠道有益微生物如双歧杆菌、乳杆菌和嗜热链球菌等减少^[14]。*F. nucleatum* 是口腔中一种常见的共生细菌,也可以在 CRC 患者肠道组织中检测到^[15],越来越多的证据表明 *F. nucleatum* 可以促进 CRC 的发生和发展。Li 等^[16]研究发现,与周围非腺瘤组织相比,*F. nucleatum* 在人类结肠腺瘤中富集,且癌患者的粪便样本中 *F. nucleatum* 的富集程度高于健康人,并且 *F. nucleatum* 显著增强了 CRC 细胞的增殖和迁移。

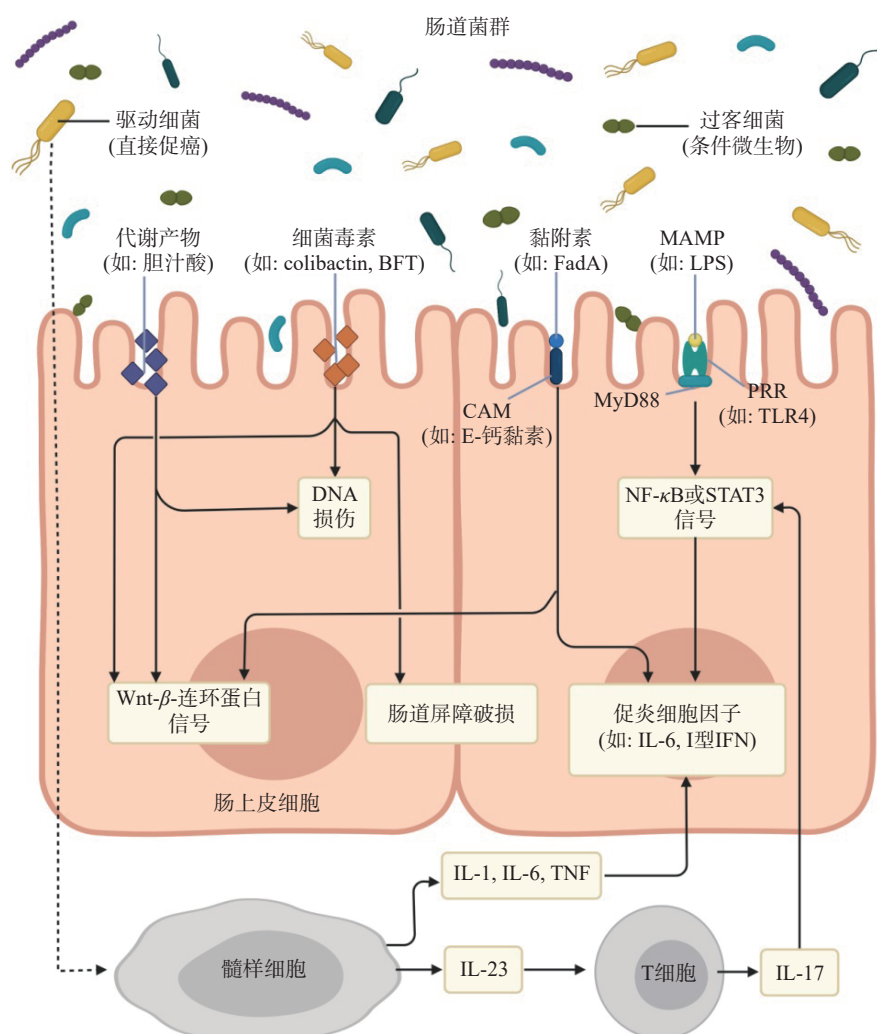
肠道菌群的组成变化显著影响结直肠癌的发生和发展,分析肠道黏膜组织和粪便样本可以得到肠道微生物的分布和多样性等菌群结构信息^[17]。特定细菌丰度的显著改变,或可作为 CRC 患者疾病筛查、治疗及预后的生物标志物及治疗靶点。目前大多数

研究利用粪便样本来分析。Liang 等^[18]发现 *F. nucleatum* 诊断肠癌的准确性与粪便免疫化学检测结果相当,二者联合应用或许能提高肠癌诊断的准确性。肠道菌群还可能影响免疫检查点抑制剂、化疗等 CRC 治疗方法的效果,通过改善饮食、摄入益生菌、粪菌移植等方式调控菌群或许是未来治疗 CRC 的潜在策略^[19]。

1.2 肠道菌群在 CRC 发病中的机制

多种肠道细菌通过不同机制促进 CRC 的发生发展(图 1)^[20]。正常肠道微生物菌群失衡后产生致癌的次生代谢物会引发慢性炎症反应^[21]。慢性炎症的长期存在能够诱发突变,增加基因组不稳定性。菌群失衡导致细菌毒素和致癌代谢物分泌增加以及有益代谢物分泌减少,从而损害肠道屏障功能,致使免疫功能失调以及进一步的细胞增殖,从而诱发 CRC^[22]。肠道菌群介导结肠发生慢性炎症,募集炎症细胞,炎症细胞能够释放大量的活性氧自由基和活性氮中间体,诱发 DNA 损伤^[23]。除自身释放氧自由基之外,炎症细胞还可以通过 TNF- α 等细胞因子的作用,促进活性氧自由基在细胞中的积累,使 DNA 损伤发生的风险显著提高^[24]。免疫细胞产生的促癌性细胞因子使得 NF- κ B、STAT3、AP-1 等转录因子活化,通过对肿瘤基因、表观遗传学以及各种信号通路的影响,反向作用于肠道菌群,加剧肠道菌群失调,在增加肠上皮细胞炎症反应的同时也促进了上皮细胞异型增生,进而诱导肿瘤的发生和发展^[25]。

B. fragilis 和 *E. coli* 这两种常见的微生物可以导致家族性腺瘤息肉病(Familial adenomatous polyposis, FAP)患者的 CRC。产肠毒素 *B. fragilis* 和含有聚合酮酶基因的 *E. coli* 可通过释放毒素破坏结肠黏膜保护层,在结肠上皮细胞中形成致癌性生物膜。CRC 患者富集的产肠毒素 *B. fragilis* 可以通过其所产毒素激活结肠上皮细胞 STAT3 以及 NF- κ B 信号传输,触发涉及白介素 17(Interleukin 17, IL-17)的炎症级联反应^[26]。Ho 等^[27]发现 *Peptostreptococcus anaerobius* (*P. anaerobius*)是一种选择性富集在 CRC 患者粪便和黏膜微生物群中的厌氧细菌,与结肠癌细胞 TLR2 和 TLR4 相互作用,增加细胞内活性氧水平,促进胆固醇合成和细胞增殖。体外测定和透射电子显微镜显示,与正常的结肠上皮细胞(NCM460)相比,厌氧的 *P. anaerobius* 选择性地黏附到 CRC 细胞系(HT-29 和 Caco-2),该菌加速了 Apc^{Min/+}小鼠大肠癌的发展,并且通过其表面蛋白 PCWBR2 激活 CRC 细胞的 PI3K-Akt-NF- κ B 信号通路,促进促炎细胞因子应答,进而驱动 CRC 的发生和发展^[28]。Yu 等^[29]发现 CRC 化疗后复发的患者组织中存在丰富的 *F. nucleatum*,并与患者的临床病理特征相关。此外,通过生物信息学和功能研究表明 *F. nucleatum* 促进了 CRC 化疗的耐药性,在机制上,*F. nucleatum* 靶向激活 TLR4 和 MyD88 先天免疫信号通路,特异性激活

图 1 结直肠癌发病的微生物相关机制^[20]Fig.1 Microbiota-associated mechanisms involved in the pathogenesis of colorectal cancer^[20]

注: 肠道微生物群可以通过多种机制影响 CRC 的发生, 包括微生物代谢产物或基因毒素。一些细菌可以直接促癌(驱动细菌), 另外一些可以在肿瘤相关微环境中作为条件微生物增殖(过客细菌), 宿主与微生物之间的相互作用有助于致癌信号通路的激活。BFT, *Bacteroides fragilis* toxin, 脆弱类杆菌毒素; CAM, Cell adhesion molecule, 细胞黏附分子; FadA, *Fusobacterium adhesin A*, 梭菌属黏附素 A; IFN, Interferon, 干扰素; LPS, Lipopolysaccharide, 脂多糖; MAMP, Microbe-associated molecular pattern, 细菌相关分子模式; NF- κ B, Nuclear factor- κ B, 核转录因子- κ B; PRR, Pattern recognition receptor, 模式识别受体; STAT3, Signal transducer and activator of transcription 3, 信号转换器和转录激活剂 3; TLR4, Toll-like receptor 4, Toll 样受体 4。

自噬通路的微小 RNA, 从而影响结直肠癌化疗反应。关于肠道菌群调控结直肠癌相关信号转导机制见表 1。

2 益生菌与结直肠癌

益生菌是一类摄入适当数量, 对宿主健康产生有益作用的活的微生物^[35]。许多研究已经证实了益生菌在预防和治疗各种疾病方面的潜在应用^[36], 近年来, 益生菌在结直肠癌中的应用引起了人们的广泛关注。结直肠癌一般都是从腺瘤性的息肉转变而来, 发展为 CRC 的时间较长, 因此益生菌的应用成为防治 CRC 的一种可能有效的策略。研究表明, 补充多种益生菌如乳杆菌、双歧杆菌, 可以抑制结肠癌的发展进程(表 2)^[37]。益生菌可通过一系列作用机制对结直肠癌起到预防作用, 包括改变肠道微生物组成, 使致癌物失活; 通过促进癌细胞凋亡以及调节细胞分化抑制肿瘤生长, 并通过抑制细胞增殖阻碍肿瘤发展;

与腐败和致病微生物竞争, 恢复受损的黏膜屏障功能; 增强宿主免疫反应等。

2.1 益生菌对结直肠癌的作用机制

2.1.1 益生菌调节肠道菌群组成 部分益生菌是肠道菌群的重要组成部分, 益生菌可以通过调节肠道菌群结构来改善机体免疫功能或者直接抑制肿瘤相关分子, 起到预防 CRC 的作用。益生菌通过其抗菌特性, 与其他有害微生物竞争营养物质, 减少了致病菌对上皮细胞的生长和粘附; 此外益生菌还可以通过间接作用, 通过产生具有抗菌活性的化合物, 例如细菌素、去共轭胆汁酸、过氧化氢及乳酸等, 从而抑制肠道致病菌。Gao 等^[46] 让 CRC 患者(n=11)服用了近一个月的益生菌(包括活的长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌), 并在他们接受手术前收集活组织进行检查, 发现在所有的活组织检查中, 产丁酸盐细菌(如粪杆菌属和梭菌属)的浓度都有所增加, 而 *Fusoba-*

表 1 肠道菌群调控结直肠癌相关信号转导机制

Table 1 Mechanism of intestinal flora regulating colorectal cancer related signal transduction

信号通路	机制	参考文献
NF- κ B通路	细菌的LPS能够激活p65/p50/I κ B三聚体复合物,使其发生泛素化降解,p65/p50易位到细胞核,与下游靶基因的启动子结合,从而启动靶基因的转录和表达。增强炎症反应,启动多个肿瘤基因的转录和表达,促进肿瘤的生长和分化。	[30]
Wnt通路	Wnt通路异常活化与细胞质内 β -连环蛋白的不断积聚有关。 β -连环蛋白增加,进入细胞核,启动下游细胞增殖相关基因和原癌基因的转录,细胞增殖和分化失控,导致肿瘤的发生。	[31]
MAPK通路	MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)的激活现象广泛存在于各种结直肠癌细胞和组织中。JNK异常活化与肠炎相关结直肠癌有关。P38 MAPK在肠炎相关结直肠癌中起到连接炎症与肿瘤的桥梁作用。	[32]
IL-6/STAT3通路	先天免疫途径介导了细菌引起的肠上皮细胞慢性炎症反应。炎症可募集和释放IL-6等细胞因子,IL-6信号转导失调,导致磷酸化STAT3水平增高,进而引起下游抗凋亡基因和细胞周期调节基因的表达失调,最终导致肿瘤的发生。	[33]
NLRP3-Caspase1通路	Nod样受体热蛋白结构域相关蛋白3(Nod-like receptor, pyrin domain containing 3, NLRP3),由NLRP3、ASC及Caspase-1组成,它可被细菌内毒素激活,其激活后可促进IL-1 β 、IL-18等炎性因子的成熟和分泌,引起细胞焦亡,产生炎症级联反应及组织损伤。	[34]

表 2 不同益生菌对 CRC 的作用

Table 2 The role of different probiotics on CRC

益生菌	受试对象	剂量及干预时间	研究结果	参考文献
VSL#3	AOM/DSS 诱导C57BL/6 小鼠	1.5 $\times 10^9$ CFU/d, 12周	TNF- α 、IL-6水平 $\downarrow$; 芽孢杆菌、乳球菌和双歧杆菌数量 $\uparrow$	[38]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i>	AOM/DSS诱导C57BL/6 小鼠	1.8 $\times 10^9$ CFU/d, 60 d	益生菌组 <i>Lactobacillus</i> 、 <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Allobaculum</i> 、 <i>Clostridium</i> XI、 <i>Clostridium</i> XVIII属 的丰度、IL-10 $\uparrow$; 血清趋化因子RANTES和Eotaxin、结 肠p-IKK、TNF- α $\downarrow$	[39]
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	AOM/DSS诱导C57BL/6 小鼠	1 $\times 10^9$ CFU, 3次/周, 36 d	总肿瘤体积和平均肿瘤大小 $\downarrow$; IL-6、TNF- α 、IL-17、IL-23、 IL-1 β 水平 $\downarrow$	[40]
<i>Lactobacillus casei</i> BL23	AOM/DSS诱导C57BL/6 小鼠	5 $\times 10^9$ CFU, 52 d	IL-22细胞因子、CRC诱导的致病菌 $\downarrow$; Caspase-7、Caspase-9和Bik $\uparrow$	[41]
<i>L. plantarum</i> (AdF10) 和 <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	DMH 诱导Sprague-Dawley大鼠	2 $\times 10^{10}$ CFU/d, 16周	氧化应激 $\downarrow$; 细胞凋亡 $\uparrow$	[42]
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>	CRC患者	6 $\times 10^{11}$ CFU/d, 28 d	IL-6、化疗副作用 $\downarrow$	[43]
<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	CRC患者	每种益生菌剂量 $\geq 2.0 \times 10^7$ CFU/d, 术前5 d, 术后7 d	腹泻、菌血症等短期感染性并发症 $\downarrow$	[44]
6种 <i>Lactobacillus</i> 和 <i>Bifidobacterium</i> 的混合物	CRC患者	3 $\times 10^{11}$ CFU (每日两次), 6个月	促炎细胞因子TNF- α 、IL-17A、 IL-17C、IL-22、IL-10、IL-12及 感染性并发症发生率 $\downarrow$	[45]

注: $\uparrow$ 上调或上升; $\downarrow$ 下调或下降; 表3同。

cterium 和 *Peptostreptococcus* 的浓度则有所降低, 益生菌的介入治疗增加了黏膜微生物的密度和多样性, 改变了黏膜相关微生物群。肠道菌群发生紊乱时, 某些微生物产生的酶如 β -葡萄糖醛酸酶和硝基还原酶, 能将肠道中的原致癌物例如多环芳烃、杂环芳烃胺和初级胆汁酸等转换为致癌物。益生菌已经被证明可以减少这些酶的分泌, 从而可能降低 CRC 的发生率^[47]。乳酸菌可与人类肠道中的其他微生物菌群协同作用, 将饮食中难以消化的碳水化合物发酵成丁酸和丙酸等短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs), 从而改善肠道微生物的稳定状态, 抑制结肠癌细胞的生长^[48]。Ohara 等^[49]发现摄入含有长双歧杆菌的酸奶, 会导致粪便中 SCFAs 的量增加, 以及脆弱拟杆菌肠毒素的减少。研究表明, 短链脂肪酸如丁酸、异丁酸和乙酸在体外对结肠癌细胞系具有生长抑制活性。

2.1.2 益生菌诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是程序性细胞死亡, 受细胞因子和基因调控, 如 Bcl-2 家族、caspase 家族、C-Jun、抑癌基因 P53 等。细胞凋亡异常是多种肿瘤的重要发病机制, 也是多种药物包括益生菌在内的重要治疗靶点^[50]。研究发现, 一些乳酸菌及其产物对恶性肿瘤有抑制作用, 能抑制肿瘤增殖以及促癌细胞凋亡, 例如, *Lactobacillus paracasei* K5 可以通过调节特异性 Bcl-2 家族蛋白的表达, 以时间和剂量依赖的方式诱导人类结肠癌 Caco-2 细胞的凋亡^[51]。双歧杆菌是人体肠道中数量最多的有益微生物, 具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。动物实验表明, 大鼠服用双歧杆菌后, 结肠癌的癌前病变降低 25%~30%^[52]。另有研究表明, 双歧杆菌可以通过增强参与细胞周期的促凋亡蛋白(如 Bax)的作用, 下调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2), 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而阻止结肠癌的发生和发展。Guo 等^[53]采用 HT-29 细胞

裸鼠皮下移植瘤模型评估嗜酸乳杆菌 CICC 6074 的抗癌作用及其作用机制, 结果表明高剂量的嗜酸乳杆菌 CICC 6074 能够显著促进结肠癌细胞凋亡, 嗜酸乳杆菌 CICC 6074 通过上调 Bax、下调 Bcl-2 以及线粒体释放细胞色素 c 等途径诱导结肠癌细胞凋亡。Baldwin 等^[54]发现活的嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌可作为 5-氟尿嘧啶(5-Fu)化疗佐剂, 诱导结直肠癌细胞系凋亡。不同益生菌在体外研究中对结肠癌细胞的影响见表 3。

2.1.3 益生菌改善肠道黏膜屏障功能 肠屏障是吸收营养物质、进行免疫感应、防止肠腔内有害物质穿过肠黏膜进入体内的结构与功能总和。肠黏膜屏障主要包括物理屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障, 共同维持肠黏膜的功能。肠黏膜物理屏障主要由表面粘液、抗菌肽、肠上皮细胞间的紧密连接(Tight junctions, TJs)等组成, TJ 能够调节肠上皮屏障的选择性通透作用, 防止肠腔内致病性抗原进入黏膜固有层引起肠道、周身的炎症和免疫反应。TJ 由跨膜蛋白组成, 包括 occludin 闭合蛋白、claudin 密封蛋白、连接黏附分子以及细胞质接头蛋白(Zonula occluden, ZO(包括 ZO-1、ZO-2、ZO-3)), 这些蛋白共同形成细胞之间的桥梁并赋予其基本屏障属性。肠道黏膜完整性被破坏和屏障功能障碍导致过敏原通透性增加, 引起免疫应激反应和炎症, 炎症反应开始于一个特定的部位及其附近的黏膜, 如果致病菌进入肠上皮, 就会引起上皮屏障的破坏, 增加 CRC 的风险^[61]。细菌通过模式识别受体影响肠道上皮屏障功能, 益生菌黏附在肠壁上并刺激粘液产生, 从而与宿主肠上皮细胞(IEC)相互作用, 增强肠屏障功能。通过这种相互作用, 益生菌与病原菌竞争小生境占有率, 通过与它们竞争营养和能量来防止病原菌在肠道中的生长和增殖, 并通过发酵膳食纤维来产生 SCFAs 以降低肠道 pH^[62]。发酵产生的丁酸能够为肠道上皮细胞提供能量支持, 此外它还可以刺激粘液的产生以及增加紧密连接, 降低细胞通透性, 增强肠道屏障功能^[63]。

Eugene 等^[64]进行动物实验研究表明, 在结肠癌大鼠模型中, 嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌和婴儿双歧杆菌混合物可以调节微生物菌群组成, 通过 TLR2 信号促进紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 的表达, 增强肠黏膜上皮屏障完整性, 从而降低 CRC 的发生。杨洋等^[65]发现口服双歧杆菌三联活菌胶囊对术后辅助化疗的 CRC 患者肠道屏障功能指标具有改善作用。

2.1.4 益生菌调节免疫反应 益生菌可以通过抑制肠道黏膜炎症进而发挥免疫调节作用。炎症在肿瘤发病过程中起着非常关键的作用, 而益生菌可以调节肠道黏膜炎症, 激发机体天然免疫反应, 增强机体免疫活性作用, 进而发挥抗肿瘤作用。巨噬细胞是结肠免疫系统最丰富的免疫细胞类型之一, 益生菌可以增强巨噬细胞的吞噬活性, 刺激巨噬细胞分泌抗炎介质来防止感染后深层组织的破坏^[66]。例如, 某些乳酸菌可以刺激巨噬细胞和树突细胞分泌激活机体天然免疫的关键细胞因子——IL-12, 进而发挥抗肿瘤作用^[67]; Chung 等^[34]发现热致死粪肠球菌可降低 caspase-1 活性和 IL-1 β 成熟度, 从而抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的激活; 在小鼠试验中, 该菌可以改善肠道炎症的严重程度, 从而保护野生型小鼠免受右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎和 CRC 的形成, 但它并不能预防 NLRP3 基因敲除小鼠的结肠炎。双歧杆菌表面脂磷酸壁分子是 Toll 样受体的重要配体, 可激发机体的天然免疫反应, 发挥抗肿瘤作用。在结肠癌中, 促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、IL-12 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可能与肿瘤的发生有关; 相反, 抗炎细胞因子 IL-10 和转化生长因子 β 则表现出抑制作用。益生菌能增加抗炎细胞因子的产生, 减少促炎细胞因子的产生, 从而延缓结肠癌细胞的发展。Raja 等^[68]进行了一项随机双盲对照试验, 结果显示在接受手术和化疗的 CRC 患者中, 使用含有 6 种乳杆菌和双歧杆菌活菌的益生菌是安全的, 与安慰剂组相比, 服用益生菌 6 个月的患者血清中 IL-6、IL-17A、IL-17C 和 TNF- α 等促炎细

表 3 不同益生菌在体外研究中对结肠癌细胞的影响
Table 3 Effects of different probiotics on CRC cells *in vitro*

益生菌	结肠癌细胞系	研究结果	参考文献
<i>B. adolescentis</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>animalis</i> , <i>B. bifidum</i> and <i>B. angulatum</i>	Caco-2和HT-29	细胞凋亡, caspase-3、caspase-8、caspase-9、Fas-R、BAD mRNA $\uparrow$ Bcl-2 mRNA $\downarrow$	[55]
<i>Lactobacillus pentosus</i> B281 <i>Lactobacillus plantarum</i> B282	Caco-2和HT-29	细胞凋亡、 <i>cyclin D</i> mRNA $\uparrow$; <i>cyclin A</i> 、 <i>B1</i> 、 <i>B2</i> 和 <i>E</i> mRNA $\downarrow$; 细胞周期G1期阻滞	[56]
<i>Lactobacillus brevis</i> T2102	Caco-2和DLD-1	激活SIRT1启动子、 β -catenin/TcfmRNA、 β -catenin、 <i>hTERT</i> $\downarrow$ 细胞增殖、Bcl-2 $\downarrow$;	[57]
<i>Lactobacillus plantarum</i> 06CC2	Caco-2和HT-29	cleaved-caspase 9 和3、Bim、p-eIF2 α 、ATF4和CHOP蛋白水平、p-JNK和p-p38、p-ATF2、p-c-Jun $\uparrow$	[58]
<i>Lactococcus lactis</i>	SW480	细胞存活率、细胞周期蛋白D1(<i>cyclin D1</i>) $\downarrow$	[59]
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 393	CT-26和HT-29	细胞存活率、 <i>cyclin D1</i> 、凋亡抑制因子BIRC5a $\downarrow$; 肿瘤坏死因子相关的凋亡配体 (TRAIL)表达 $\uparrow$	[60]

胞因子显著降低。在结肠炎诱导的 CRC 小鼠模型中,长双歧杆菌可增加抑癌微 RNA(MIRS)、MIR-145 和 MIR-15a 的表达,降低 MIR-146a 的表达(调节 IL-1 β 和 IL-6 的表达),降低 NF- κ B 活化,并导致异常隐窝病灶减少^[69]。Liu 等^[70] 发现在体外实验中,乳酸乳球菌 ML2018 阻止 RAW264.7 细胞中一氧化氮(NO)的释放和 LPS 诱导的炎症因子的产生;在动物模型中乳酸乳球菌 ML2018 可通过预防促炎因子的过量产生,抑制巨噬细胞浸润,并通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活来预防炎症。虽然益生菌对 CRC 患者具有潜在的免疫调节作用,但仍需通过更多的临床样本量来证实。

2.1.5 益生菌防止氧化应激作用 氧化应激在 CRC 的发生中起着至关重要的作用。活性氧(ROS)是胃肠道中正常细胞代谢的副产物,ROS 及其氧化产物的积累会引起氧化应激,从而导致蛋白质,DNA 和脂质的破坏,甚至细胞死亡,破坏肠道的正常功能。益生菌可以作为潜在的天然抗氧化剂,它在减少氧化应激方面发挥着重要作用,并在宿主肠道中表现出强的抗氧化活性^[71]。乳杆菌和双歧杆菌可以增强抗氧化酶活性,促进抗氧化活性的物质(如胞外多糖 EPS、谷胱甘肽 GSH 等)的产生,阻止有毒超氧阴离子的形成。此外它们还具有结合 ROS 的系统以及金属螯合活性,这些活性导致氧化应激减少,进而降低膜脂过氧化、DNA 和蛋白质损伤以及增加 DNA 修复(图 2)^[72]。有研究显示,双歧杆菌能够上调抗氧化酶如超氧化物歧化酶 SOD、过氧化氢酶 CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶 GPX 的水平,帮助清除宿主肠道中的 ROS,从而减轻氧化损伤^[73]。Chang 等^[74] 评价了尿嘧啶替加氟(口服抗肿瘤化疗药物)联合副干酪乳杆菌 NTU 101 发酵脱脂乳(NTU 101FM)对 CT26 结肠癌小鼠模型的抗肿瘤作用。结果表明,NTU 101FM 在化疗时能使 SOD 活性和 MDA 水平保持

正常,与单独化疗相比,NTU 101FM 明显控制了肿瘤、肠道和血清中的促炎细胞因子和氧化应激,因此 NTU 101FM 有可能作为辅助剂来改善疗效并降低化疗的副作用。

2.2 益生菌对 CRC 的影响

尽管有足够的证据表明益生菌可能有助于缓解 CRC,改善化疗引起的胃肠道黏膜炎症、腹泻以及功能性便秘等症状,并减少术后并发症^[75],但益生菌对 CRC 的干预效果并不一致,Janelle 等^[76] 对小鼠结肠炎相关结直肠癌的研究表明,给予益生菌 VSL#3 对炎症和结直肠癌的发生没有预防作用,Jacqueline 等^[77] 研究发现益生菌制剂 VSL#3 并不能改善 CRC 患者术后肠道功能。另外有研究报道使用益生菌与安慰剂之间没有显著差异^[78],一些研究甚至指出益生菌可以增加细菌易位的发生率,从而增加术后并发症的风险^[79]。因此还需要更多的临床数据及研究证明益生菌对 CRC 的有效性。

3 结语

随着对肠道菌群-宿主之间相互作用的研究越来越深入,人们发现肠道微生物与 CRC 密切相关,提供了以肠道菌群为靶点治疗 CRC 的新途径。益生菌因其对宿主健康的有益作用而表现出越来越重要的医学意义,在体外试验、动物试验或临床研究中,益生菌在改善 CRC 方面都表现出良好的干预效果,但也有少数研究发现益生菌对 CRC 没有显著效果甚至会加重病情。当前研究仍然存在一些不足,益生菌缓解 CRC 机制还未完全明确,真正将益生菌用于临床实践仍面临着一些挑战,益生菌的安全性和患者对其接受度是不可忽视的问题,此外益生菌种类、治疗剂量和给药方式等都会影响益生菌的防治效果,并且单靠益生菌不足以完全治愈结直肠癌,将其作为辅助治疗方法是一种可行的研究思路。虽然来自临床或实验动物模型的数据为益生菌的应用提供了理论

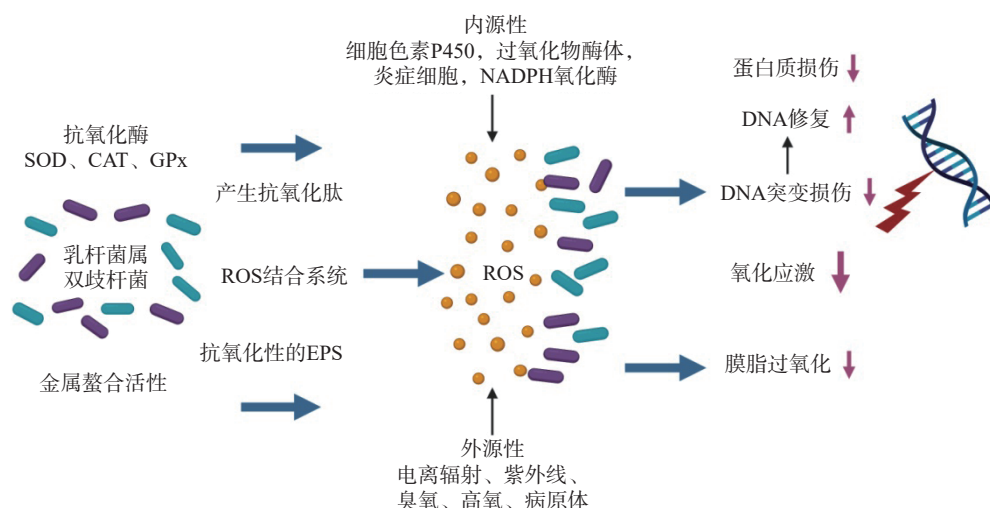


图 2 乳杆菌属与双歧杆菌对活性氧的影响^[71]

Fig.2 Effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on ROS^[71]

注: SOD, 超氧化物歧化酶; CAT, 过氧化氢酶; GPX, 谷胱甘肽过氧化物酶。

基础,但仍缺乏益生菌在预防和治疗 CRC 的临床试验证据。因此,仍需要继续发掘能够缓解结直肠癌的益生菌,并进行多中心、大样本的人群干预试验证明其临床效益。

参考文献

- [1] BICK B L, VEMULAPALLI K C, REX D K. Regional center for complex colonoscopy: Yield of neoplasia in patients with prior incomplete colonoscopy[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2016, 83(6): 1239–1244.
- [2] FREDDIE B, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394–424.
- [3] 王娜, 刘洁, 李晓东, 等. 中国 1990–2019 年结直肠癌疾病负担分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(5): 520–524. [WANG Na, LIU Jie, LI Xiaodong, et al. An analysis of disease burden of colorectal cancer in China from 1990 to 2019[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(5): 520–524.]
- [4] AÏCHA Z, JOSHUA R H, YANNICK D B. Intestinal microbiota influences DNA methylome and susceptibility to colorectal cancer[J]. *Genes*, 2020, 11(7): 808.
- [5] SIEOW B F L, WUN K S, YONG W P, et al. Tweak to treat: Reprogramming bacteria for cancer treatment[J]. *Trends in Cancer*, 2020, 7(5): 447–464.
- [6] FONG Winnie, LI Qing, YU Jun. Gut microbiota modulation: A novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2S Suppl): 4925–4943.
- [7] FLETCHER R, WANG Y J, SCHOEN R E, et al. Colorectal cancer prevention: Immune modulation taking the stage[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2018, 1869(2): 138–148.
- [8] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature: International Weekly Journal of Science*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [9] SHIVAJI S. We are not alone: A case for the human microbiome in extra intestinal diseases[J]. *Gut Pathogens*, 2017, 9(1): 13.
- [10] KIM M, GALAN C, HILL A A, et al. Critical role for the microbiota in CX3CR1(+) intestinal mononuclear phagocyte regulation of intestinal T cell responses[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 151–163.
- [11] KARINA W, MALGORZATA S, RAFAL S. The role of the gut microbiome in colorectal cancer: Where are we? Where are we going?[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2020, 19(1): 5–12.
- [12] EATON K, PIRANI A, SNITKIN E S. Replication study: Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. *eLife*, 2018, 7: e34364.
- [13] ANNEMARIE B, HAROLD T. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(8): 719–724.
- [14] SHEN Xiaonan, LI Jialu, LI Jiaqi, et al. Fecal enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-*Peptostreptococcus stomatis*-*Parvimonas micra* biomarker for noninvasive diagnosis and prognosis of colorectal laterally spreading tumor[J]. *Frontiers in oncology*, 2021, 11: 661048.
- [15] KOMIYA Y, SHIMOMURA Y, HIGURASHI T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity[J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1335–1337.
- [16] LI Xiang, HUANG Jiepeng, YU Tingting, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the progression of colorectal cancer through Cdk5-activated Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 11: 545251.
- [17] KIM S H, LIM Y J. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment[J]. *Intestinal Research*, 2021, 20(1): 31–42.
- [18] LIANG Q Y, JONATHAN C, CHEN Y X, et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(8): 2061–2070.
- [19] SI Huifang, YANG Qing, HU Hong, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 70: 13–10.
- [20] WONG S H, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(11): 690–704.
- [21] PARK C H, EUN C S, HAN D S. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer[J]. *Intestinal Research*, 2018, 16(3): 338–345.
- [22] BASHIR A, MISKEEN A Y, BHAT A, et al. *Fusobacterium nucleatum*: An emerging bug in colorectal tumorigenesis[J]. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 2015, 24(5): 373–85.
- [23] HUA X, PHIPPS A I, BURNETT-HARTMAN A N, et al. Timing of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with colorectal cancer in relation to tumor markers and survival[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, 35(24): 2806–2813.
- [24] HERBERT T, TIMON E A, ROMANA R G, et al. The intestinal microbiota in colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 954–964.
- [25] LAVOIE S, GARRETT W S. The unfolding story of ATF6, microbial dysbiosis, and colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1309–1311.
- [26] CHRISTINE M D, PAYAM F, JOHN M C, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 592–597.
- [27] HO T, EAGLE SH, ZHANG X, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S1010–S1010.
- [28] LONG Xiaohang, WONG Chichun, LI Tong, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(12): 2319–2330.
- [29] YU Tachung, GUO Fangfang, YU Yanan, et al. *Fusobacteri-*

um nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548–563.

- [30] KYLE W. D, VINEETA K, MICHAELA L, et al. Tu1674 PAK1 mediates NF- κ B signaling in colitis and colitis-associated cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): S819–S819.
- [31] JESÚS C R, DOLORES O M, SARA C, et al. M2 macrophages activate WNT signaling pathway in epithelial cells: Relevance in ulcerative colitis[J]. *PLoS ONE*, 2017, 8(10): e78128.
- [32] TENG Jiaan, WU Sangang, CHEN Jiaxin, et al. The activation of ERK1/2 and JNK MAPK signaling by insulin/IGF-1 is responsible for the development of colon cancer with type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(2): e0149822.
- [33] YE Xiaohong, WU Hua, SHENG Luoyan, et al. Oncogenic potential of truncated RXR α during colitis-associated colorectal tumorigenesis by promoting IL-6-STAT3 signaling[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 793–810.
- [34] CHUNG I C, OUYANG C N, YUAN S N, et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates the NLRP3 inflammatory and attenuates colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 516–516.
- [35] VIDHYASAGAR V, JEEVARATNAM K. Evaluation of *Pediococcus pentosaceus* strains isolated from Idly batter for probiotic properties *in vitro* [J]. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(1): 235–243.
- [36] GAREAU M G, SHERMAN P M, WALKER W A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. [J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2010, 7(9): 503–514.
- [37] ZHONG Li, ZHANG Xufei, COVASA M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(24): 7878–7886.
- [38] WANG Chunsai, LI Wenbin, WANG Hongying, et al. VSL#3 can prevent ulcerative colitis-associated carcinogenesis in mice[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(37): 4254–4262.
- [39] MARIA M, DAIANE P, SANDRA R B, et al. Microbiota modification by probiotic supplementation reduces colitis associated colon cancer in mice[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(18): 1995–2008.
- [40] DENISE S, LUCIANA V, LUÍS L, et al. *Lactobacillus bulgaricus* inhibits colitis-associated cancer via a negative regulation of intestinal inflammation in azoxymethane/dextran sodium sulfate model[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26(43): 6782–6794.
- [41] JACOUTON E, CHAIN F, SOKOL H, et al. Probiotic strain *Lactobacillus casei* BL23 prevents colitis-associated colorectal cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1553.
- [42] WALIA S, KAMAL R, DHAWAN D K, et al. Chemoprevention by probiotics during 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018, 63(4): 900–909.
- [43] GOLKHALKHALI B, RAJANDRAM R, PALIANY A S, et al. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial[J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2018, 14(3): 179–191.
- [44] YANG Yongzhi, XIA Yang, CHEN Hongqi, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: Short-term outcomes of a randomized controlled trial[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 8432–40.
- [45] LIYANA Z, NORFILZA M, KHAIRUL N, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer[J]. *BMC Gastroenterology*, 2019, 19(1): 1–8.
- [46] GAO Zhiguang, GUO Bomin, GAO Renyuan, et al. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(4): 6119–6127.
- [47] KIM Y, LEE D, KIM D, et al. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by *Bifidobacterium addlescentis* SPM0212[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2008, 31(4): 468–473.
- [48] PETRA L, HARRY J F. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. *Environmental Microbiology*, 2017, 19(1): 29–41.
- [49] OHARA T, SUZUTANI T. Intake of *Bifidobacterium longum* and fructo-oligosaccharides prevents colorectal carcinogenesis[J]. *Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology*, 2018, 8(1): 11–17.
- [50] STEPHEN W F. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5(Suppl): 876–885.
- [51] CHONDROU P, KARAPETSAS A, KIOUSIDE, et al. *Lactobacillus paracasei* K5 displays adhesion, anti-proliferative activity and apoptotic effects in human colon cancer cells[J]. *Beneficial Microbes*, 2018, 9(6): 975–983.
- [52] FOO N P, OU Y H, CHIU H H, et al. Probiotics prevent the development of 1, 2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colonic tumorigenesis through suppressed colonic mucosa cellular proliferation and increased stimulation of macrophages[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(24): 13337–13345.
- [53] GUO Yuxing, ZHANG Tao, GAO Jinjin, et al. *Lactobacillus acidophilus* CICC 6074 inhibits growth and induces apoptosis in colorectal cancer cells *in vitro* and in HT-29 cells induced-mouse model[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 75: 104290.
- [54] BALDWIN C, MILLETTE M, OTH D, et al. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis[J]. *Nutrition and Cancer*, 2010, 62(3): 371–8.
- [55] FAGHFOORI Z, FAGHFOORI M H, SABER A, et al. Anti-cancer effects of *Bifidobacteria* on colon cancer cell lines[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 258–258.
- [56] GEORGIA S, ATHANASIOS K, ELEFThERIA L, et al. Two potential probiotic *Lactobacillus* strains isolated from olive microbiota exhibit adhesion and anti-proliferative effects in cancer cell lines[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 24: 461–471.
- [57] GAKURO H, PAWAT P, KENJI I, et al. *Lactobacillus brevis* T2102 suppresses the growth of colorectal cancer cells by activating SIRT1[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 23: 444–452.

- [58] NOBUHIRO H, SHUJI K, KOUHEI O, et al. Extract of *Lactobacillus plantarum* strain 06CC2 induces JNK/p38 MAPK pathway-mediated apoptosis through endoplasmic reticulum stress in Ca-co2 colorectal cancer cells[J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2019, 20: 100691.
- [59] HOSSEINI S, GOUDARZI H, GHALAVAND Z, et al. Anti-proliferative effects of cell wall, cytoplasmic extract of *Lactococcus lactis* and nisin through down-regulation of cyclin D1 on SW480 colorectal cancer cell line[J]. *Iranian Journal of Microbiology*, 2020, 12(5): 424–430.
- [60] ANGELIKI T K, KATERINA S, VALENTINA S, et al. *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells[J]. *PLoS ONE*, 2017, 11(2): e0147960.
- [61] JONATHAN L, EMMA R, NICK E, et al. Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(11): 3117–3126.
- [62] BORJA S, SUSANA D, AITOR B M, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(1): 1–15.
- [63] HAJJAR R, RICHARD C S, SANTOS M. The role of butyrate in surgical and oncological outcomes in colorectal cancer[J]. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2021, 320(4): G601–G608.
- [64] EUGENE D K, XUEQI S, YASER G, et al. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 61(10): 2908–2920.
- [65] 杨洋, 赵勇. 丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊在结直肠癌术后辅助化疗中对肠道屏障功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 79–84. [YANG Yang, ZHAO Yong. Effect of alanyl glutamine and *Bifidobacterium* triple viable capsule on intestinal barrier function in postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2020, 30(15): 79–84.]
- [66] EHUD Z, CHEN V, JULIA F, et al. Ly6C hi monocytes in the inflamed colon give rise to proinflammatory effector cells and migratory antigen-presenting cells[J]. *Immunity*, 2012, 37(6): 1076–1090.
- [67] MAJID E, BAHMAN Y, PARVIZ K I, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(10): 17127–17143.
- [68] RAJA A, LIYANA Z, SEOW-NENG C, et al. Sa1838-The clinical and circulating inflammatory cytokines effects of probiotic containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains in patients with colorectal cancer: A randomized double blind controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): S414–S414.
- [69] CINDERELLA A F, AMIRA M G, ENAS A E, et al. *Bifidobacterium longum* suppresses murine colorectal cancer through the modulation of oncomiRs and tumor suppressor miRNAs[J]. *Nutrition and Cancer*, 2019, 71(4): 688–700.
- [70] LIU Meiling, ZHANG Xiuxia, HAO Yunpeng, et al. Protective effects of a novel probiotic strain, *Lactococcus lactis* ML2018, in colitis: In vivo and in vitro evidence[J]. *Food & Function*, 2019, 10(2): 1132–1145.
- [71] FENG Tao, WANG Jing. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: A systematic review[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1801944.
- [72] ADRIANA N, ANNA P, JANUSZ B. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(21): 3456–3467.
- [73] AHMAD U D, ADIL H, YUAN Z, et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020, 79: 108353.
- [74] CHANG C Y, HO B Y, PAN T M. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101-fermented skim milk as an adjuvant to uracil-tegafur reduces tumor growth and improves chemotherapy side effects in an orthotopic mouse model of colorectal cancer[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 55: 36–47.
- [75] TANG Gang, ZHANG Linyu. Update on strategies of probiotics for the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Nutrition and Cancer*, 2020, 74(1): 27–38.
- [76] JANELLE C, RAAD Z G, JOSHUA M U, et al. VSL#3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3(1): 728–734.
- [77] JACQUELINE H S, PETER J H. Clinical trial assessing VSL#3 for the treatment of anterior resection syndrome[J]. *ANZ Journal of Surgery*, 2012, 82(6): 420–427.
- [78] JAN F, SHANKAR R, NIVEDITA K, et al. Randomized trial of perioperative probiotics among patients undergoing major abdominal operation[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2019, 229(6): 533–540.
- [79] PITSILLIDES L, PELLINO G, TEKKIS P, et al. The effect of perioperative administration of probiotics on colorectal cancer surgery outcomes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1451–1451.