

肠道菌群与结直肠癌术后化疗相关性研究进展

秦国宁¹ 孙雷² 孔令琪¹ 朱延袞² 张焕虎^{1,2,3}

(1 山东第二医科大学临床医学院,山东省潍坊市 261000;

2 滨州医学院第二临床学院,山东省烟台市 264100;

3 山东大学附属威海市立医院胃肠外科,山东省威海市 264200)

【摘要】 结直肠癌是全球常见的恶性肿瘤之一,其发病机制较为复杂,受遗传、环境等多种因素影响,其中肠道菌群的作用不可忽视。肠道菌群是肿瘤微环境的重要组成部分,越来越多的研究表明,肠道菌群不仅与结直肠癌的发生与发展密切相关,还可以通过各种途径影响化疗药物的治疗效果及毒副作用。深入探讨肠道菌群在结直肠癌术后化疗中的作用及机制,对结直肠癌术后的辅助治疗具有一定的临床意义。本文就近年来国内外关于肠道菌群与结直肠癌术后化疗的相关性研究进展进行综述,旨在为结直肠癌的治疗提供更有效的策略及方案。

【关键词】 结直肠癌;肠道菌群;化疗;毒副作用;综述

【中图分类号】 R 735.35;R 735.37 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)04-0576-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.04.18

结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一。近年来,我国结直肠癌发病率和死亡率逐年上升^[1]。对于早期结直肠癌患者,手术切除是首选的治疗方法,而对于中晚期结直肠癌患者,手术切除联合全身静脉化疗是目前常用的治疗方法。结直肠癌的发生和发展与环境因素和遗传因素相关^[2],而肠道微生态在其中扮演着重要的角色^[3-4]。有学者发现,肠道菌群可以通过某些机制来影响化疗药物的治疗反应^[5]。因此,通过调节肠道菌群来提高肿瘤治疗效果,并修复原有的健康微生物群成为近年来的研究热点^[6-8]。本文就近年来国内外关于肠道菌群与结直肠癌术后化疗的相关性研究进展进行综述,旨在为结直肠癌的治疗提供更有效的策略及方案。

1 结直肠癌概述

结直肠癌是一种发生在人体结肠和/或直肠的恶性肿瘤,常有腹痛、便血、肠梗阻、腹部包块等临床表现^[1]。结直肠癌是世界上第三大常见癌症,占所有癌症的10%,也是第二大癌症死亡原因^[9]。在美国,目前结直肠癌的致命程度仅次于肺癌,位列第二^[10]。我国结直肠癌的发病情况也不容乐观,据2020年癌

症统计报告显示,我国结直肠癌发病率和死亡率明显上升,在全部恶性肿瘤中分别位居第2和第5,其中新发病例55.5万例,死亡病例28.6万例,我国已成为全球结直肠癌每年新发病例数和死亡病例数最多的国家,结直肠癌严重威胁我国居民身体健康^[1]。结直肠癌的发病机制与多种因素有关,包括遗传因素和环境因素^[2]。越来越多的流行病学研究表明,结直肠癌与高脂肪、高蛋白和低膳食纤维的饮食有关,说明饮食与结直肠癌关系密切^[11-13]。饮食可以重塑肠道菌群的群落结构,并通过调节代谢物的产生影响肠道菌群功能。在此背景下,包括肠道菌群在内的肠道环境一直备受关注,成为与结直肠癌发生和发展相关的重要因素。

2 肠道菌群概述

人体微生物群是生活在胃肠道、皮肤和黏膜上的细菌、古细菌、病毒和真核微生物的集合,大多数微生物群存在于胃肠道,属于“肠道菌群”。随着代谢组学等非培养技术的发展,人们对人体肠道菌群的结构和功能有了更深入的了解。厚壁菌门、拟杆

第一作者简介:秦国宁,硕士,研究方向为胃肠道肿瘤。

通信作者简介:张焕虎,本科,主任医师,研究方向为胃肠道肿瘤。

菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门是具有代表性的细菌门,其中最丰富的是厚壁菌门和拟杆菌门,占肠道菌群的90%左右^[14]。肠道菌群被认为是一种“代谢器官”,且大部分与宿主存在共生关系,参与机体的消化吸收、代谢、防御及免疫调节,在维持肠道稳态方面发挥重要作用。但肠道菌群的构成容易受到宿主和环境因素的影响,如免疫系统与饮食结构的改变、抗生素治疗和化学物质暴露等,这些因素均可导致肠道菌群受损,造成菌群生态失调。而肠道菌群失调与多种疾病的发病机制有关,包括神经系统疾病、胃肠道疾病和代谢性疾病^[15]。研究表明,肠道菌群的改变可通过炎症性疾病、微生物代谢物和毒力等因素诱发结直肠癌并且影响其进展^[16-18]。此外,肠道菌群还与癌症治疗疗效和治疗药物毒性有关。因此,能够调节肠道菌群组成的药物,如益生菌,或有望成为治疗结直肠癌的有效方法^[19-20]。

3 结直肠癌术后化疗对肠道菌群的影响

化疗是中晚期结直肠癌患者的主要治疗手段之一,在控制结直肠癌进展中起着至关重要的作用^[21]。根据结直肠癌诊疗指南,患者的治疗方案取决于肿瘤分期,建议结直肠癌Ⅱ期及Ⅲ期患者选择根治性手术联合术后新辅助化疗的标准方案^[1]。临床上常见的新辅助化疗方案包括卡培他滨+奥沙利铂(CapeOX方案)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+伊立替康+亚叶酸钙(FOLFIRI方案)、亚叶酸钙+5-Fu+奥沙利铂(FOLFOX方案)^[22],这些药物可以有效抑制结直肠癌细胞的DNA复制和生长。多项研究表明,结直肠癌患者化疗后肠道菌群环境会发生显著变化^[23-25],从而导致肠道有害微生物数量和全身副作用发生风险的增加^[26]。

Zhang等^[23]收集94例晚期结直肠癌根治术后接受以5-Fu为基础的标准辅助化疗患者的福尔马林固定石蜡包埋结直肠癌组织样本,根据样本中致病细菌核梭杆菌的分布情况将患者分为具核梭杆菌低/阴性组和具核梭杆菌高组,结果显示,有22.3%的结直肠癌患者为具核梭杆菌高丰度,且具核梭杆菌高丰度与患者的结直肠癌复发风险呈正相关,提示具核梭杆菌高丰度是结直肠癌复发的独立危险因素。此外,含杆状病毒IAP重复3(baculoviral IAP repeat-containing 3, BIRC3)和Toll样受体(Toll-like receptor, TLR) 4的表

达水平与具核梭杆菌丰度呈正相关,提示结直肠癌患者化疗后出现免疫反应的激活和肿瘤凋亡的抑制现象,而具核梭杆菌与结直肠癌化疗耐药有关。Deng等^[24]通过对14例接受化疗(奥沙利铂+替吉奥)的结直肠癌患者粪便微生物组与17例未接受化疗的结直肠癌患者粪便微生物组进行16S rRNA测序分析,发现与未化疗组相比,化疗组患者在门水平上拟杆菌门和厚壁菌门的丰度增加,变形菌门的丰度降低,在属水平上韦永球菌属的丰度显著增加,而两组间具核梭杆菌没有显著差异。因此认为化疗可以改变结直肠癌患者的肠道菌群。Kong等^[25]的研究显示,与术前相比,结直肠癌患者接受根治性手术联合CapeOX方案化疗后,粪便样本中的肠道菌群丰度发生显著变化,包括在门水平上,拟杆菌门和变形菌门的丰度增加,厚壁菌门和梭杆菌门的丰度减少;在属水平上,大肠埃希菌-志贺菌属、粪杆菌属和布劳特菌属的丰度增加,肠球菌属的丰度降低^[25]。

值得注意的是,在Zhang等^[23]和Deng等^[24]的研究中,关于结直肠癌患者化疗与具核梭杆菌变化的研究结果并不一致。Zhang等^[23]的研究发现,具核梭杆菌高丰度与结直肠癌复发的相关性,这表明具核梭杆菌在结直肠癌化疗耐药中发挥重要作用。而Deng等^[24]的研究则显示,在治疗前后结直肠癌患者体内具核梭杆菌无明显变化。两种结论存在差异的原因可能是这两项研究中肠道菌群的来源不同及结直肠癌患者病情存在差异。因此,今后还需要进一步阐明结直肠癌患者术后化疗与具核梭杆菌之间的确切关系。此外,有关变形菌门的丰度变化在Deng等^[24]和Kong等^[25]的研究中也观察到相反的结果,原因可能有以下两个方面:(1)化疗方案不同,虽然替吉奥和卡培他滨都是5-Fu前药,但两者具有不同的5-Fu转化途径^[27-28];(2)是否进行手术治疗对患者肠道菌群组成的变化有显著影响,化疗方案和手术情况的差异可能导致肠道微生物群组成发生明显变化,特别是变形菌门^[29]。上述研究表明,化疗药物影响肠道菌群结构组成,但其具体作用机制尚需进一步研究阐明。

4 肠道菌群对结直肠癌术后化疗的影响

4.1 肠道菌群对化疗效果的影响 化疗药物主要通过诱导细胞死亡、破坏细胞DNA、影响细胞周期发挥

抑制细胞生长的作用,从而杀伤肿瘤细胞。近年来,越来越多的研究发现,肠道菌群可通过多种机制影响化疗效果,不同种类的肠道微生物对化疗效果的影响不同。

肠道菌群能够通过炎症反应影响铂类药物的治疗效果。例如,Lida等^[30]发现,奥沙利铂或顺铂对皮下可移植肿瘤的抗肿瘤作用在无菌小鼠或肠道共生菌被广谱抗生素耗尽的小鼠中显著削弱,并且相较于常规饲养的小鼠,经奥沙利铂治疗的肠道共生菌耗尽小鼠的肿瘤组织中,炎症因子的基因表达水平显著降低。铂类药物的细胞毒性作用主要是由活性氧介导的DNA损伤和其他细胞器损伤引起,小鼠肠道菌群的缺失被证明可以通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2来阻止肿瘤浸润的髓系细胞旁分泌产生活性氧^[30]。有学者发现,给予顺铂联合抗生素混合物治疗Lewis肺癌小鼠模型的同时,辅以益生菌(嗜酸乳杆菌)治疗,可以提高顺铂的抗肿瘤作用,并提高炎症因子基因表达水平^[31]。由此可见,肠道菌群的破坏会减弱皮下肿瘤对铂类化疗的反应,益生菌治疗可以增强铂类化疗药物的抗肿瘤特性。肠道菌群还可通过免疫调节增强奥沙利铂的抗肿瘤作用。所有的肠道细菌都具有不同程度的免疫原性,即触发宿主免疫反应的能力。Roberti等^[32]的研究显示,奥沙利铂诱导的免疫原性细胞死亡涉及滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, TFH)介导的免疫反应,这种免疫反应在无菌小鼠和TLR2/4基因敲除小鼠中都被消除。此外,一些细菌如非产肠毒素型脆弱拟杆菌,通过白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-12刺激迁移性树突状细胞向TFH发出信号,接收到信号的TFH与B淋巴细胞相互作用,增加IgG2b反应,从而增强抗癌效果^[32]。He等^[33]的研究表明,肠道微生物代谢产物,特别是丁酸盐,可以通过促进IL-12信号通路,增强肿瘤微环境中的CD8⁺T淋巴细胞应答,从而增强奥沙利铂的抗肿瘤作用。上述研究表明,肠道菌群对化疗药物的抗癌免疫反应有促进作用。

5-Fu是一种常用于治疗结直肠癌的抗嘧啶代谢药物,通过靶向胸苷酸合成酶,诱导RNA和DNA双链断裂,引起细胞周期阻滞和细胞凋亡,从而抑制癌细胞的生长^[34]。Yuan等^[35]利用高通量测序对5-Fu联合益生菌或抗生素(万古霉素、氨苄西林、新霉素和甲硝唑)混合物处理的结直肠癌小鼠模型的肠道

菌群进行分析,结果显示,在5-Fu联合抗生素混合物处理的小鼠粪便样品中可观察到肠杆菌属和大肠杆菌-志贺氏菌属的组成增加,以及拟杆菌门、厚壁菌门、脱铁杆菌门和放线菌门的减少,且5-Fu的抗肿瘤作用减弱,猜测这可能与肠道菌群的改变有关;然而在5-Fu治疗的同时补充益生菌并没有显著提高5-Fu的治疗效果。研究表明,具核梭杆菌可以通过调节固有免疫间接影响化疗疗效,还能通过激活自噬,抑制细胞凋亡,促进结直肠癌细胞对奥沙利铂和5-Fu的耐药性,这种自噬的激活依赖于TLR4/髓样分化因子88天然免疫通路的刺激^[36]。具核梭杆菌还可上调凋亡抑制蛋白BIRC3的表达,降低结直肠癌细胞对5-Fu的化疗敏感性,影响结直肠癌患者的治疗效果及预后^[23]。

具核梭杆菌对结直肠癌患者化疗产生的影响还与肠道肿瘤不同部位有关。Oh等^[37]通过对593例接受根治性手术且术后给予FOLFOX或CapeOX方案辅助化疗的结直肠癌患者的结直肠癌组织进行具核梭杆菌DNA定量测定,发现在非乙状结肠癌(包括盲肠癌、升结肠癌、横结肠癌和降结肠癌)患者中,具核梭杆菌高表达者的生存期明显优于具核梭杆菌低表达或阴性者,并且仅在非高度微卫星不稳定性亚组患者中观察到良好的预后结局;而在乙状结肠癌和直肠癌患者中,具核梭杆菌高表达者则表现出恶化趋势。这表明肿瘤位置和微卫星不稳定性可能是不同具核梭杆菌表达水平的接受辅助化疗结直肠癌患者不同预后的关键影响因素。目前学者们在具核梭杆菌对结直肠癌患者化疗结局的影响上持有不同的观点,这可能与研究人群及治疗方案的不同有关。具核梭杆菌对结直肠癌的影响是复杂和多元的,并且不同发病部位的结直肠癌患者的肠道菌群丰度与炎症因子也存在差异,这也为今后探寻不同肠道部位结直肠癌的不同发病机制提供了新的思路。此外,肠道菌群或可作为结直肠癌患者个性化化疗方案选择的一个重要生物标志物,但尚需进一步评估其治疗价值。

4.2 肠道菌群对化疗药物毒副作用的影响 化疗药物具有不同程度的毒副作用,可能会损害机体正常生理状态,破坏免疫系统的防御功能,导致肠道菌群失衡,破坏胃肠道黏膜屏障,介导胃肠道黏膜炎症^[38-39]。化疗引起的胃肠道黏膜炎症会影响患者的营养摄入、口腔和肠道功能,从而对患者的生活质量

产生不利影响,导致治疗延误甚至提前终止治疗^[40]。Mi等^[41]的研究表明,给予结直肠癌大鼠模型移植婴儿双歧杆菌,可以通过抑制Th1、Th17表达及促进Foxp3⁺ Treg表达来减轻5-Fu化疗诱导的肠黏膜炎。了解肠道微生物对5-Fu相关毒性的影响,确定相应的靶点(细菌本身或细菌介导的途径),通过靶向相应靶点可以减少化疗副作用。

伊立替康是一种被广泛用于结直肠癌治疗的静脉注射药物,其主要缺点是严重的剂量相关性腹泻^[42]。血浆羧酸酯酶可以将伊立替康转化为其活性代谢物SN-38,随后被肝脏UDP葡萄糖醛酸转移酶解毒和灭活,后者形成附着葡萄糖醛酸的SN-38-G,经胆汁排泄到肠道。肠道细菌表达β葡萄糖醛酸酶,通过水解SN-38-G清除葡萄糖醛酸,将其重新激活为SN-38,从而引起毒性反应,导致黏膜损伤和腹泻^[43]。靶向细菌β葡萄糖醛酸酶抑制剂可减轻伊立替康诱导的微生物改变和肠上皮损伤,降低伊立替康的肠道毒性,并允许增加剂量以提高伊立替康的疗效^[44]。Zhu等^[45]发现,富含硒的长双歧杆菌可以降低促炎细胞因子IL-1b和IL-18水平,上调紧密连接蛋白occludin和ZO-1的表达,抑制伊立替康诱导的肠道损伤,被认为是治疗伊立替康诱导腹泻的有效药物。因此,肠道菌群在化疗药物的治疗中起着重要作用,未来可通过调节肠道菌群来降低化疗药物的治疗毒性。

5 小 结

结直肠癌化疗患者的肠道菌群的结构组成发生变化,且该变化与化疗效果和毒副作用密切相关。开发针对性药物、补充益生菌及移植粪便菌群等方法已备受学者们的关注,以肠道菌群为主要靶点进行干预,可能成为结直肠癌患者的一种前瞻性治疗或辅助治疗手段。随着各种研究技术与方法的不断进步,人们对结直肠癌化疗患者肠道菌群的研究将会不断深入,肠道菌群应用于结直肠癌治疗领域的潜力将会被不断开发。

参 考 文 献

[1] 中华医学会肿瘤学分会,国家卫生健康委员会医政司.中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J].协和医学杂志,2023,14(4):706-733.

[2] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1):164.

[3] Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, et al. The cancer microbiome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7):371-376.

[4] Whisner CM, Athena Aktipis C. The role of the microbiome in cancer initiation and progression; how microbes and cancer cells utilize excess energy and promote one another's growth [J]. *Curr Nutr Rep*, 2019, 8(1):42-51.

[5] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):92.

[6] Weersma RK, Zhernakova A, Fu JY. Interaction between drugs and the gut microbiome[J]. *Gut*, 2020, 69(8):1510-1519.

[7] Villéger R, Lopès A, Carrier G, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4584.

[8] 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.

[9] Zheng B, Chen X, Ling Q, et al. Role and therapeutic potential of DEAD-box RNA helicase family in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1278282.

[10] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3):233-254.

[11] De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, et al. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(2):151-162.

[12] Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12):713-732.

[13] Zheng XB, Hur J, Nguyen LH, et al. Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(5):543-552.

[14] Guo XH, Okpara ES, Hu WT, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8343.

[15] Helmsink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(3):377-388.

[16] Song MY, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2):322-340.

[17] Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1):38-51.

[18] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4):223-237.

- [19] Allen J, Sears CL. Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development [J]. *Genome Med*, 2019, 11(1):11.
- [20] Chattopadhyay I, Dhar R, Pethusamy K, et al. Exploring the role of gut microbiome in colon cancer [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2021, 193(6):1780–1799.
- [21] Arakawa K, Kawai K, Tanaka T, et al. Prognostic impact of interhospital variation in adjuvant chemotherapy for patients with stage II/III colorectal cancer: a nationwide study [J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(7):O162–O172.
- [22] 申瑜峥, 常 帅, 赵轶峰. T4期结直肠癌治疗进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2023, 39(12):56–59.
- [23] Zhang S, Yang YZ, Weng WH, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):14.
- [24] Deng X, Li Z, Li G, et al. Comparison of microbiota in patients treated by surgery or chemotherapy by 16S rRNA sequencing reveals potential biomarkers for colorectal cancer therapy [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:1607.
- [25] Kong C, Gao RY, Yan XB, et al. Alterations in intestinal microbiota of colorectal cancer patients receiving radical surgery combined with adjuvant CapeOx therapy [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(9):1178–1193.
- [26] Li M, Wu YQ, Hu YX, et al. Initial gut microbiota structure affects sensitivity to DSS-induced colitis in a mouse model [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(7):762–769.
- [27] Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, et al. Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes *in vitro* [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11):4409–4415.
- [28] Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review [J]. *Oncologist*, 2002, 7(4):288–323.
- [29] Cong J, Zhu H, Liu D, et al. A pilot study: changes of gut microbiota in post-surgery colorectal cancer patients [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2777.
- [30] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342(6161):967–970.
- [31] Gui QF, Lu HF, Zhang CX, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):5642–5651.
- [32] Roberti MP, Yonekura S, Duong CPM, et al. Chemotherapy-induced ileal crypt apoptosis and the ileal microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6):919–931.
- [33] He Y, Fu LH, Li YP, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5):988–1000.e7.
- [34] Sethy C, Kundu CN. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111285.
- [35] Yuan L, Zhang S, Li H, et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:184–193.
- [36] Xing J, Liao Y, Zhang H, et al. Impacts of MicroRNAs induced by the gut microbiome on regulating the development of colorectal cancer [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:804689.
- [37] Oh HJ, Kim JH, Bae JM, et al. Prognostic impact of fusobacterium nucleatum depends on combined tumor location and microsatellite instability status in stage II/III colorectal cancers treated with adjuvant chemotherapy [J]. *J Pathol Transl Med*, 2019, 53(1):40–49.
- [38] Almeida A, Mitchell AL, Boland M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2019, 568(7753):499–504.
- [39] Fei Z, Lijuan Y, Xi Y, et al. Gut microbiome associated with chemotherapy-induced diarrhea from the CapeOX regimen as adjuvant chemotherapy in resected stage III colorectal cancer [J]. *Gut Pathog*, 2019, 11:18.
- [40] López-Gómez L, Alcorta A, Abalo R. Probiotics and probiotic-like agents against chemotherapy-induced intestinal mucositis: a narrative review [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(10):1487.
- [41] Mi H, Dong Y, Zhang B, et al. *Bifidobacterium infantis* ameliorates chemotherapy-induced intestinal mucositis via regulating T cell immunity in colorectal cancer rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2330–2341.
- [42] Cazzaniga M, Zonzini GB, Di Pierro F, et al. Influence of the microbiota on the effectiveness and toxicity of oncological therapies, with a focus on chemotherapy [J]. *Pathol Oncol Res*, 2023, 29:1611300.
- [43] He J, Li H, Jia J, et al. Mechanisms by which the intestinal microbiota affects gastrointestinal tumours and therapeutic effects [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1):45.
- [44] Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(13):7374–7381.
- [45] Zhu H, Lu C, Gao F, et al. Selenium-enriched *Bifidobacterium longum* DD98 attenuates irinotecan-induced intestinal and hepatic toxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112192.

(收稿日期:2024-01-14 修回日期:2024-03-17)