

# 益生菌辅助化疗对晚期大肠癌患者的临床疗效和安全性评价



叶凡, 李琢, 黄兴, 肖志刚

湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)结直肠肛门外科(长沙 410000)

**【摘要】目的** 探讨益生菌辅助化疗对晚期大肠癌(CRC)患者临床疗效和安全性的影响。**方法** 选取2022年3月至2023年3月湖南师范大学第一附属医院收治的晚期CRC患者为研究对象。采用随机数字表法将CRC患者随机分为试验组(双歧杆菌三联活菌胶囊、卡培他滨+奥沙利铂)和对照组(卡培他滨+奥沙利铂)。比较两组治疗后近期疗效(客观缓解率和疾病控制率)、胃肠道不良反应发生率、Karnofsky功能状态(KPS)评分及血清肿瘤标志物糖类抗原72-4(CA72-4)、糖类抗原19-9(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)的水平。**结果** 共纳入120例CRC患者,试验组和对照组各60例。与对照组相比,试验组客观缓解率、疾病控制率显著提高( $P < 0.05$ )。胃肠道不良反应方面,两组患者恶心、反酸发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组腹痛、腹胀、便秘和腹泻发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组KPS评分、血清CA72-4、血清CA19-9和血清CEA水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗4周期后,试验组KPS评分明显高于对照组( $P < 0.05$ ),血清CA72-4、血清CA19-9和血清CEA水平低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 益生菌辅助卡培他滨+奥沙利铂治疗可提高晚期CRC患者近期疗效,减轻胃肠道不良反应,改善生存质量。

**【关键词】** 大肠癌; 化疗; 益生菌; 临床疗效; 安全性

Clinical efficacy and safety evaluation of probiotic-assisted chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer

YE Fan, LI Zhuo, HUANG Xing, XIAO Zhigang

Department of Colorectal and Anorectal Surgery, Hunan Normal University Affiliated First Hospital (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410000, China

Corresponding author: XIAO Zhigang, Email: xzgcslu@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the clinical efficacy and safety of probiotic-assisted chemotherapy in patients advanced colorectal cancer (CRC). **Methods** Patients with advanced CRC admitted to the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University from March 2022 to March 2023 were enrolled. CRC patients were randomly divided into the test group (Bifidobacterium triple viable capsule, capecitabine+oxaliplatin) and the control group (capecitabine+oxaliplatin) by random number table method. The short-term efficacy (objective response rate and disease control rate), incidence of gastrointestinal adverse reactions, Karnofsky performance status (KPS) score, and serum tumor markers CA72-4, CA19-9 and

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202401114

基金项目: 湖南省青年科技人才项目(2022RC1217)

通信作者: 肖志刚, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: xzgcslu@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

CEA levels were compared between the two groups. **Results** A total of 120 patients with CRC were included, including 60 patients in the test group and 60 in the control group. Compared with the control group, the objective remission rate and disease control rate in the test group were significantly higher ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of nausea and acid reflux between the two groups ( $P > 0.05$ ), and the incidences of abdominal pain, bloating, constipation and diarrhea in the test group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in KPS score, serum CA72-4, serum CA19-9 and serum CEA levels between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), and after 4 weeks of treatment, the KPS score of the test group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of CA72-4, serum CA19-9 and serum CEA were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Probiotics-assisted chemotherapy improve the near-term efficacy, reduce gastrointestinal adverse effects, and improve the quality of life in patients with advanced CRC.

**【Keywords】** Advanced colorectal cancer; Chemotherapy; Probiotics; Clinical efficacy; Safety

大肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是消化道最常见恶性肿瘤。根据 2023 年全球癌症统计数据报告, CRC 发病率和死亡率分别为 16% 和 17%, 均位于常见癌症第 3 位<sup>[1]</sup>。由于早期 CRC 缺乏典型症状和特异性诊断标准, 大多数 CRC 患者一经诊断即为晚期, 丧失根治性手术的最佳机会<sup>[2-3]</sup>。化疗仍是晚期 CRC 患者的主要治疗方式<sup>[4]</sup>。然而, 尽管化疗在一定程度上可延长晚期 CRC 患者总生存期, 但其疗效仍不能令人满意。此外, 化疗带来不同程度的细胞毒性和不良反应, 如术后感染、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等, 进一步影响晚期 CRC 患者的生存质量<sup>[5]</sup>。因此, 如何有效提升化疗疗效、减少不良反应发生率及提高患者生存质量成为晚期 CRC 患者治疗的关键<sup>[6]</sup>。越来越多的证据表明, 肠道微生物群紊乱与 CRC 发生、发展密切相关, 肠道微生物群改变具有两面性, 既可促进肿瘤发生发展, 也可抑制肿瘤发生发展, 其主要与菌群类别相关<sup>[7]</sup>。此外, 化疗由于细胞毒性也可导致肠道菌群紊乱<sup>[8]</sup>。因此, 从肠道菌群角度寻求晚期 CRC 患者新的治疗方案尤为重要。

益生菌是一类对人体有益的活微生物, 具有改善肠道生态系统<sup>[9]</sup>、增强免疫力<sup>[10]</sup>、抗肿瘤<sup>[11]</sup>等作用。目前, 益生菌已被广泛应用于肠道菌群失调的辅助治疗, 其中以双歧杆菌属和乳酸菌最为常见<sup>[7]</sup>。研究证实, 双歧杆菌属或乳酸菌可通过多种途径发挥抗 CRC 作用: 一是减少潜在病原体感染, 发挥对大肠的保护作用, 减少 CRC 发

生<sup>[12-13]</sup>; 二是改善肠道屏障功能, 抑制 CRC 发生; 三是调节自然杀伤细胞和巨噬细胞功能<sup>[7]</sup>。一项关于益生菌在 CRC 应用中的系统评价发现, 益生菌辅助治疗可降低 CRC 术后感染发生率并缩短平均住院日<sup>[14]</sup>。尽管益生菌被认为是一种安全的抗肿瘤方案, 但其在晚期 CRC 化疗中的应用价值尚不清楚。本研究旨在探究益生菌辅助化疗对晚期 CRC 患者的临床疗效及安全性, 以为益生菌应用于晚期 CRC 患者诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月至 2023 年 3 月湖南师范大学第一附属医院收治 CRC 患者。纳入标准: ①年龄在 40~70 岁; ②病理组织学证实 CRC, 且为晚期 (TNM 分期: IV 期)。排除标准: ①在两周内使用过抗生素或服用过益生菌; ②患有代谢性疾病 (如糖尿病) 和严重伴随心、肺、肝或肾脏疾病的患者; ③益生菌药物过敏或者孕妇。本研究已获得所有患者知情同意, 经湖南师范大学第一附属医院医学伦理委员会审核通过 (批件号: 2022-12)。

### 1.2 方法

采用随机数字表法, 将 CRC 患者随机分为试验组 (益生菌辅助治疗) 和对照组 (单纯化疗), 每组 60 例。

对照组根据结直肠癌临床诊疗指南<sup>[4]</sup>予以标准化疗。具体方案如下: ①卡培他滨片 (齐鲁制

药有限公司, 规格: 0.5 g, 批号: 220219KF), 口服, 治疗频率:  $d_1 \sim d_{14}$ : bid,  $d_{15} \sim d_{21}$ : 休息; 治疗剂量:  $100 \text{ mg/m}^2$ ; 给药周期: 4 个周期。②注射用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药有限公司, 规格: 50 mg, 批号: 2112302212), 静脉滴注; 治疗频率: 3 周/次; 治疗剂量:  $130 \text{ mg/m}^2$ ; 给药周期: 4 个周期。

试验组采用益生菌 + 标准化疗。具体方法如下: 双歧杆菌三联活菌胶囊 (上海信谊药厂有限公司, 规格: 210 mg, 批号: 21120230940), 口服, 840 mg/次, tid, 12 周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 近期疗效

根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)<sup>[15]</sup>。其相关评价标准如下: CR: 目标病灶溶解, 且不产生新病灶, 4 周内无变化; PR: 以基线目标病灶最长径总和为参考值, 缩短量超过 30% 且 4 周内无变化; SD: 缩短小于 30% 及其增长小于 20% 且 4 周内无变化; PD: 最小目标病灶最长径总和增长大于 20%, 或者有新病灶产生。客观缓解率 (%) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数  $\times 100\%$ ; 疾病控制率 (%) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

#### 1.3.2 不良反应

观察并记录治疗期间胃肠道不良反应发生情

况, 包括恶心、呕吐、腹痛腹胀等。

#### 1.3.3 生活质量评分

参照 Karnofsky 功能状态 (KPS) 评分标准<sup>[16]</sup>于治疗前后 (4 周期) 各进行 1 次评分, 满分为 100 分。评价标准: 提高, 治疗后评分提高  $\geq 10$  分; 降低, 治疗后评分下降  $\geq 10$  分; 稳定: 提高或下降  $< 10$  分。提高与稳定均认为有效。

#### 1.3.4 肿瘤标记物

治疗前和治疗 4 周期后抽取空腹静脉血 5 mL, 离心取血清。采用化学免疫分析仪 (型号: BK12200, 济南博坤科学仪器有限公司) 检测血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 72-4 (CA72-4) 含量。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间的两两比较采用  $t$  检验, 组内治疗前后的差异比较采用配对  $t$  检验, 计数资料以  $n$  (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

研究共纳入患者 120 例, 试验组和对照组各 60 例。两组 CRC 患者的性别、年龄、东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分、肿瘤部分和肿瘤标志物水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体见表 1。

表1 两组患者的临床基本特征比较

Table 1. Comparison of basic clinical characteristics of the two groups of patients

指标	试验组 ( $n=60$ )	对照组 ( $n=60$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$53.55 \pm 8.86$	$54.68 \pm 8.14$	-0.730	0.433
性别 [ $n$ (%) ]			0.376	0.540
男	45 (75.00)	42 (70.00)		
女	15 (25.00)	18 (30.00)		
ECOG评分 [ $n$ (%) ]			0.037	0.847
0	21 (35.00)	20 (33.33)		
1	39 (65.00)	40 (66.67)		
肿瘤部位 [ $n$ (%) ]			0.133	0.715
直肠癌	32 (53.33)	30 (50.00)		
结肠癌	28 (46.67)	30 (50.00)		
肿瘤标志物				
CEA ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	$68.98 \pm 7.81$	$69.21 \pm 7.93$	0.811	0.432
CA19-9 ( $\bar{x} \pm s$ , u/mL)	$134.55 \pm 18.93$	$132.74 \pm 17.45$	0.547	0.781
CA72-4 ( $\bar{x} \pm s$ , u/mL)	$100.33 \pm 10.43$	$98.22 \pm 8.49$	0.821	0.687

## 2.2 肿瘤近期疗效

两组患者在治疗4周期后,试验组和对照组均未出现CR。试验组的客观缓解率、疾病控制率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。具体见表2。

## 2.3 胃肠道不良反应发生率比较

干预期间,试验组和对照组患者出现恶心和反酸症状的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但对照组腹痛、腹胀、便秘和腹泻发生率明显高于试验组( $P < 0.05$ )。具体见表3。

## 2.4 生活质量

治疗前,两组的KPS评分差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。治疗4周期后,试验组KPS评分较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),而对照组KPS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );且试验组KPS评分高于对照组。具体见表4。

## 2.5 肿瘤标志物水平

治疗前,两组CRC患者血清CEA、血清CA19-9和血清CA72-4水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周期后,两组CRC患者血清CEA、血清CA19-9和血清CA72-4水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),且试验组均低于对照组。具体见表5。

表2 两组CRC患者近期化疗效果比较[n(%)]

Table 2. Comparison of recent chemotherapy outcomes between the two groups in CRC patients [n(%)]

项目	试验组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2$	P
CR	0 (0.00)	0 (0.00)		
PR	35 (58.33)	21 (35.00)		
SD	15 (25.00)	16 (26.67)		
PD	10 (16.67)	32 (53.33)		
客观缓解率	35 (58.83)	21 (35.00)	4.343	0.045
疾病控制率	50 (83.33)	37 (61.67)	5.340	0.023

表3 两组治疗后胃肠道不良反应发生率的比较[n(%)]

Table 3. Comparison of the incidence of gastrointestinal adverse reactions after treatment between the two groups [n(%)]

症状	试验组	对照组	$\chi^2$	P
恶心	16 (26.67)	20 (33.33)	1.786	0.290
反酸	5 (8.33)	8 (13.33)	1.223	0.173
腹痛	4 (6.67)	14 (23.33)	5.220	0.028
腹胀	6 (10.00)	17 (28.33)	4.081	0.045
便秘	4 (6.67)	15 (25.00)	5.278	0.017
腹泻	10 (16.67)	21 (35.00)	6.870	0.009

表4 两组治疗后KPS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Table 4. Comparison of KPS score after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)

时间节点	试验组 (n=60)	对照组 (n=60)	t	P
治疗前	68.32 ± 5.23	65.98 ± 4.88	2.786	0.343
治疗后	72.21 ± 6.43 <sup>a</sup>	64.33 ± 5.92	5.153	0.003

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表5 两组治疗前后肿瘤标志物水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5. Comparison of tumor marker levels before and after treatment in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组 (n=60)	对照组 (n=60)	t	P
CEA (ng/mL)				
治疗前	68.98 ± 7.81	69.21 ± 7.93	0.811	0.432
治疗后	39.63 ± 8.03 <sup>a</sup>	48.83 ± 6.27 <sup>a</sup>	1.321	<0.001

续表5

项目	试验组 (n=60)	对照组 (n=60)	t	P
CA19-9 (u/mL)				
治疗前	134.55 ± 18.93	132.74 ± 17.45	0.547	0.781
治疗后	81.59 ± 12.66 <sup>a</sup>	89.07 ± 9.97 <sup>a</sup>	4.234	<0.001
CA72-4 (u/mL)				
治疗前	100.33 ± 10.43	98.22 ± 8.49	0.821	0.687
治疗后	62.23 ± 9.20 <sup>a</sup>	70.40 ± 8.66 <sup>a</sup>	2.339	<0.001

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

肠道菌群紊乱在 CRC 的发生与发展中发挥重要作用，从肠道菌群角度出发为晚期 CRC 的诊治提供了新方案。本研究旨在探讨益生菌辅助化疗对晚期 CRC 患者的临床疗效和安全性。本研究结果显示，相较于仅接受化疗的对照组，益生菌辅助组在客观缓解率和疾病控制率均高于对照组。该结果提示双歧杆菌可增强化疗效果，其可能原因如下<sup>[15]</sup>：其一，双歧杆菌释放多种生物活性物质抑制肿瘤细胞增殖；其二，双歧杆菌通过促进抗原提呈细胞和 T 细胞功能的激活来增强机体的抗肿瘤免疫应答；其三，双歧杆菌通过维持肠道屏障完整性并释放促进肠黏膜修复因子，从而降低化疗药物对肠黏膜的损伤。在胃肠道不良反应方面，益生菌可明显减轻化疗所致的胃肠道反应，该结果与既往研究类似，即益生菌可减轻与 CRC 患者治疗相关不良反应发生率<sup>[7]</sup>。此外，混合益生菌制剂可以增强鼻咽癌患者对同步放化疗的耐受性，降低 III/IV 度骨髓抑制、消化道不良反应发生率<sup>[16-17]</sup>。与单纯化疗相比，益生菌治疗显著提高了晚期 CRC 患者的生存质量，该发现与其他研究结果类似<sup>[18]</sup>。刘玉曼等<sup>[18]</sup>发现，益生菌辅助化疗可显著改善晚期胃癌患者生活质量。上述结果可能是由于益生菌调节宿主肠道微生态、增强机体免疫力及减少治疗相关不良反应作用的综合作用所致<sup>[9-10]</sup>。

CEA、CA19-9 和 CA72-4 是临床常用 CRC 诊断及预后判断常用标志物<sup>[19-20]</sup>。与对照组相比，CRC 患者血清 CEA 水平、血清 CA19-9 水平和血清 CA72-4 水平显著升高，而高水平 CEA、CA19-9 和 CA72-4 往往提示预后较差<sup>[19-20]</sup>。有效抗肿瘤治疗，可降低上述血清肿瘤标志物水平<sup>[21]</sup>。本研究结果表明，治疗 4 周期后，两组 CRC 患者

上述血清肿瘤标志物均显著下降，且试验组水平低于对照组。结果提示双歧杆菌可增强化疗效果，进一步降低血清 CEA、CA19-9 和 CA72-4 水平<sup>[21]</sup>。然而，益生菌抗肿瘤疗效机制仍不清楚，可能与调节肠道微生物-免疫系统的互作、抑制炎症因子分泌、增强机体免疫监视功能等有关，其具体机制仍需进一步阐明<sup>[22-24]</sup>。

综上所述，本研究初步证实益生菌辅助化疗可以提高晚期 CRC 患者临床疗效，减轻胃肠道不良反应，提高患者生活质量。然而，本研究仍存在不足：一是本研究样本量较小，且仅试验了近期疗效，因此，益生菌对晚期 CRC 患者的长期疗效尚不清楚；二是未探究益生菌促进晚期 CRC 患者疗效的具体机制，因此，未来研究需要进一步开展大样本随机对照研究，以探究益生菌对 CRC 患者长期生存率影响。此外，建议后续研究检测外周血和肿瘤组织中细胞因子变化，以及淋巴细胞亚群数量和功能的改变结合，并采用分子生物学手段深入探究益生菌的作用机制，从而更全面地揭示益生菌发挥作用的模式，为益生菌治疗晚期 CRC 患者提供参考。

### 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- 2 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012.
- 3 Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and

- TOS[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 44–70. DOI: [10.1093/annonc/mdx738](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx738).
- 4 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. DOI: [10.12290/xhyxzz.2023-0315](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2023-0315).
  - 5 Yixia Y, Sripetchwande J, Chattipakorn N, et al. The alterations of microbiota and pathological conditions in the gut of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. *Anaerobe*, 2021, 68: 102361. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2021.102361](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102361).
  - 6 徐炜, 屠建国, 王际云, 等. 龟鹿二仙胶加味辅助化疗治疗晚期大肠癌疗效及对免疫功能及生存质量的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 229–232. [Xu W, Tu JG, Wang JY, et al. The therapeutic effect of Gui Lu Er Xian Jiao modified adjuvant chemotherapy on advanced colorectal cancer and its impact on immune function and quality of life[J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 40(3): 229–232.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2022.03.053](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.03.053).
  - 7 梁凤仪, 郭成成, 罗梁玉, 等. 肠道菌群在结直肠癌中的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2023, 13(19): 62–65, 82. [Liang FY, Guo CC, Luo LY, et al. Research progress of gut microbiota in colorectal cancer[J]. *Chinese Medical Science*, 2023, 13(19): 62–65, 82.] DOI: [10.20116/j.issn.2095-0616.2023.19.13](https://doi.org/10.20116/j.issn.2095-0616.2023.19.13).
  - 8 杨秋燕, 肖海娟, 马玉媛, 等. 化疗恶心、呕吐发生和治疗与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(32): 43–46. [Yang QY, Xiao HJ, Ma YY, et al. Research progress on the correlation between the occurrence and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting and gut microbiota[J]. *China Medical Journal*, 2023, 20(32): 43–46.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2023.32.08](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2023.32.08).
  - 9 张连忠. 植物乳杆菌对感染肠毒性大肠杆菌断奶猪生长性能、绒毛形态及粪微生物含量的影响[J]. *中国饲料*, 2021, (18): 45–48. [Zhang LZ. The effects of *Lactobacillus plantarum* on the growth performance, villus morphology, and fecal microbiota content of weaned pigs infected with enterotoxigenic *Escherichia coli*[J]. *Chinese Feed*, 2021, (18): 45–48.] DOI: [10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20211812](https://doi.org/10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20211812).
  - 10 刘红霞, 李雪利, 吴秀英, 等. 后生元研究进展及应用现状[J]. *食品科学*, 2024, 45(1): 326–333. [Liu HX, Li XL, Wu XY, et al. Research progress and application status of epigenetic elements[J]. *Food Science*, 2024, 45(1): 326–333.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20221229-272](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20221229-272).
  - 11 陈俊飞, 陈健豪, 曹佩江. 益生菌补充剂与人体免疫调节功能[J]. *科技导报*, 2023, 41(23): 14–19. [Chen JF, Chen JH, Cao PJ. Probiotic supplements and human immune regulatory function[J]. *Technology Review*, 2023, 41(23): 14–19.] DOI: [10.3981/j.issn.1000-7857.2023.23.002](https://doi.org/10.3981/j.issn.1000-7857.2023.23.002).
  - 12 Razali NN, Ali RAR, Nawawi KNM, et al. Targeted sequencing of cytokine-induced PI3K-related genes in ulcerative colitis, colorectal cancer and colitis-associated cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11472. DOI: [10.3390/ijms231911472](https://doi.org/10.3390/ijms231911472).
  - 13 Raoul P, Cintoni M, Palombaro M, et al. Food additives, a key environmental factor in the development of IBD through gut dysbiosis[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(1): 167. DOI: [10.3390/microorganisms10010167](https://doi.org/10.3390/microorganisms10010167).
  - 14 张扬, 徐琼, 胡洁品, 等. 益生菌辅助治疗结直肠癌有效性和安全性的系统评价和试验序贯分析[C]. 成都: 亚洲营养学会联合会、中国营养学会, 2023.
  - 15 Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 429–452. DOI: [10.1038/s41571-023-00766-x](https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x).
  - 16 Liu H, Zhang K, Liu P, et al. Improvement effect of bifidobacterium animalis subsp. lactis MH-02 in patients receiving resection of colorectal polyps: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940500. DOI: [10.3389/fimmu.2022.940500](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940500).
  - 17 郑辞华. 益生菌复配制剂对胃癌术后患者的辅助治疗及其机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
  - 18 刘玉曼, 李淑莹, 燎原. 益生菌在新辅助化疗+胃癌根治术老年患者中的应用效果[J]. *癌症进展*, 2023, 21(19): 2147–2149, 2173. [Liu YM, Li SY, Liao Y. The application effect of probiotics in elderly patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and gastric cancer radical surgery[J]. *Cancer Progression*, 2023, 21(19): 2147–2149, 2173.] DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.19.15](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.19.15).
  - 19 蔡墨颖, 朱冬徐, 周若宇, 等. SERS光谱技术在结直肠癌诊断中的应用效果[J]. *微纳电子技术*, 2024, 61(2): 151–158. [Cai ZY, Zhu DX, Zhou RY, et al. The application effect of SERS spectroscopy technology in the diagnosis of colorectal cancer[J]. *Microelectronics and*

- Nanoelectronics Technology, 2024, 61(2): 151–158.] DOI: [10.13250/j.cnki.wndz.24020502](https://doi.org/10.13250/j.cnki.wndz.24020502).
- 20 武天同. CEA、CA19-9 和 CA72-4 联检在结直肠癌预后中的临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- 21 迪米拉·阿里根, 帕尔哈提·阿布都热衣木, 张丽博. 双歧杆菌三联活菌辅助 XELOX 方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(4): 516–519. [Dimira Arigen, Parhati Abudureimu, Zhang LB. The effect of bifidobacterium triple live bacteria assisted XELOX regimen on postoperative anti-tumor immune response and tumor markers in colorectal cancer[J]. Chinese Clinical Research, 2019, 32(4): 516–519.] DOI: [10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.020](https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.020).
- 22 Jiang H, Li J, Zhang B, et al. Intestinal flora disruption and novel biomarkers associated with nasopharyngeal carcinoma[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1346. DOI: [10.3389/fonc.2019.01346](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01346).
- 23 Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The gut microbiota and inflammation: an overview[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(20): 7618. DOI: [10.3390/ijerph17207618](https://doi.org/10.3390/ijerph17207618).
- 24 Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2015, 31(2): 153–158. DOI: [10.1097/MOG.000000000000151](https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000151).

收稿日期: 2023 年 12 月 16 日 修回日期: 2024 年 01 月 27 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮