

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.021

综述

# 肠道细菌与乳腺癌转移关系的研究进展

唐杰综述 魏万,封紫玉,任毅审校

基金项目:江苏省“333 高层次人才培养工程”(H2019048);江苏省高层次卫生人才项目资助(LYG2019049)

作者单位:223000 南京医科大学附属淮安第一人民医院甲乳外科

通信作者:任毅,E-mail:only\_renyi@163.com

**【摘要】** 乳腺癌是全世界女性最常见的肿瘤之一,也是女性癌症相关死亡的主要原因,其主要死亡原因为转移。随着肿瘤研究的发展以及诊断技术的进步,肠道菌群被发现与乳腺癌发生发展相关,并在物质代谢、对免疫系统的调节、化疗、放疗及中医药治疗的影响等过程中参与乳腺癌的转移。文章综述了肠道菌群与乳腺癌转移之间的相关性及其机制,以期指导临床与科研工作。

**【关键词】** 乳腺癌;转移;肠道细菌;免疫调节**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

**Research progress on the relationship between intestinal bacteria and metastasis of breast cancer** Tang Jie, Wei Wan, Feng Ziyu, Ren Yi. Department of Breast and Thyroid Surgery, The Affiliated Huai'an First People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Huai'an 223300, China

Corresponding author: Ren Yi, E-mail: only\_renyi@163.com

Funding program: Jiangsu Province "333 High-level Talents Training Project" (H2019048); Jiangsu Province High-level Health Talents Project Grant (LYG2019049)

**【Abstract】** Breast cancer is one of the most common tumors among women in the world, and it is also the main cause of cancer related death for women. The main cause of death is metastasis. With the development of tumor research and the progress of diagnostic technology, intestinal flora has been found to be related to the occurrence and development of breast cancer, and participate in the metastasis of breast cancer in the process of material metabolism, regulation of the immune system, chemotherapy, radiotherapy and the impact of traditional Chinese medicine treatment. This article reviewed the correlation and mechanism between intestinal flora and breast cancer metastasis, in order to guide clinical and scientific research work.

**【Key words】** Breast cancer; Metastasis; Gut bacteria; Immunoregulation

肠道生态系统中有数千种微生物,包括典型的肠道细菌如大肠杆菌、粪肠球菌和脆弱拟杆菌。这些微生物参与多种疾病的发生和发展,如炎症肠病、结直肠癌、乳腺癌等<sup>[1-3]</sup>;甚至可能促进肠外肿瘤的进展。越来越多的研究表明,肠道菌群通过诸如影响癌细胞代谢、改变微环境、诱导基因毒性等机制<sup>[4]</sup>,参与乳腺癌转移过程。因此,本文就肠道细菌参与物质代谢、对免疫系统的调节、对化疗、放疗及中医药治疗的影响进行综述。

## 1 肠道细菌概述

共生微生物定植于人类,形成了人类的微生物群。存在于肠道生态系统中的微生物群落被称为肠道菌群。肠道菌群主要是由多达百万亿个细菌组成,且在胃到结肠之间逐渐增多,主要为厚壁菌门、拟杆菌门,占胃肠道总菌群的 90% 以上<sup>[5]</sup>,其余还有变形菌门、放线菌门等。依据其生理功能,又可分为有益菌、有害菌和条件致病菌即中性菌,其中有益菌包括双歧杆菌、乳酸杆菌等,且大部分归属于厚壁菌门和拟杆菌门;有害菌有假单胞菌、产气荚膜杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、酵母菌、白色

念珠菌及克雷伯菌属等;大肠杆菌、肠球菌等被认为是中性菌。在健康人体中,这些微生物与肠道细胞形成共生系统以维持肠道环境,参与物质代谢、免疫调节等生理过程<sup>[6]</sup>。然而,鉴于胃肠道是一个复杂的、开放的、与外部环境相结合的生态系统,暴露于外部伤害如抗生素的使用可能会导致肠道菌群失调,打破稳态。这种病理性失衡可能导致多种疾病的发生。随着第二代高通量测序的发展,以及对肠道菌群研究的深入,发现肠道菌群与乳腺癌的发生、发展及预后都存在相关性。

## 2 肠道细菌的物质代谢

食物残渣及一些宿主体内的其他物质被肠道细菌进一步转化,转化产物统称为肠道菌群代谢产物。宿主与肠道细菌之间相互作用的一个主要表现就是代谢产物的生成,产生的代谢产物移动到远处的组织器官,发挥生物学效应。在某种意义上,细菌代谢物的作用与人类激素类似,它们是一个由细菌组成的“器官”转化合成的,通过各种途径在体内与体外影响乳腺癌细胞和免疫细胞的功能。目前研究已经确定的与乳腺癌转

移相关的肠道细菌代谢产物,主要包括雌激素、短链脂肪酸、胆汁酸代谢产物、氨基酸代谢产物。

**2.1 雌激素** 在绝经后的女性中,肠道微生物组是雌激素代谢的关键决定性因素。 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶是负责结合雌激素解耦的酶,许多细菌都能分泌  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶,包括厚壁菌门和拟杆菌门等。肝脏中代谢合成的结合雌激素随胆汁排泄到肠道以后,被  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶解耦,重新变为游离雌激素,再通过肠肝循环重新入血,增加了机体雌激素水平,参与乳腺癌细胞的生长代谢。

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一个涉及上皮细胞获得间充质表型和迁移能力的过程,在肿瘤转移中起重要作用,也被证明与癌细胞获得干细胞特性有关。通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER), 升高的雌激素激活异常的 PI3K/AKT、(Shh)/Gli 信号通路<sup>[7]</sup>, 调控乳腺癌的 EMT 与癌细胞干性。除此之外,雌激素也可以不依赖于 ER 从而直接激活 AKT 通路,刺激细胞增殖和 EMT 来促进 BRCA1 缺陷型肿瘤的发生和进展<sup>[8]</sup>。

众所周知,脂肪组织在乳腺微环境中含量丰富,且与乳腺癌的增殖转移有关,所以研究乳腺癌的脂肪代谢尤为重要,机体内循环增多的雌激素刺激 ER,调节脂肪组织中的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、脂联素,参与调控乳腺癌细胞中的脂肪代谢<sup>[9]</sup>。

最后,雌激素通过提高核呼吸因子-1 (NRF-1) 的转录水平,增加了线粒体转录因子 A (TFAM) 及线粒体相关靶基因的转录,参与调节核基因和线粒体基因的转录,升高的氧化磷酸化被证明导致他莫昔芬耐药,支持转移,并改变雌激素依赖性癌症发展和进展的风险<sup>[10-11]</sup>。

**2.2 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)** 大多数 SCFAs 是肠道细菌发酵膳食纤维的最终产物,肠道总浓度可超过 100 mmol/L,宿主合成通常是微不足道的。其主要由 2 种细菌群产生<sup>[12]</sup>: 拟杆菌门产生丙酸盐和乙酸盐,厚壁菌门产生丁酸盐。

游离脂肪酸受体 (FFARs) 是 SCFAs 的主要受体,作为细胞外信号,SCFAs 与 FFARs 结合,抑制 Hippo-Yap 和 MAPK 信号传导来阻碍乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231 的侵袭<sup>[13]</sup>。除此之外,丁酸盐与丙酸盐穿过钠通道进入细胞后,与组蛋白去乙酰化酶结合,抑制其活性,导致组蛋白超乙酰化,诱导细胞周期阻滞、分化和凋亡,抑制乳腺癌的转移<sup>[14]</sup>。因此,SCFAs 可以同时借助胞内、胞外信号传导,调控增殖途径,从而限制乳腺癌细胞的发展。

然而,用  $\beta$ -羟基丁酸处理表达单羧酸转运蛋白-2 的乳腺癌细胞可增强致瘤特性并导致组蛋白乙酰化增加和促癌基因如 IL-1 $\beta$  和 LCN2 的转录上调。由于 IL-1 $\beta$  和 LCN2 促进乳腺肿瘤的恶性并导致较差的预后,因此, Huang 等<sup>[15]</sup> 推测,  $\beta$ -羟基丁酸诱导其表达的上调可能促进了肿瘤增长。

**2.3 胆汁酸代谢产物** 肠道菌群通过对初级胆汁酸的去共轭、氧化和去羟化作用,调节胆汁酸的代谢,并参与次级胆汁酸的产生,主要包括石胆酸 (LCA) 和去氧胆酸 (DCA)。代谢产生

的次级胆汁酸具有一系列的促癌活性和抗癌活性。

LCA 已被证明可借助跨膜 G 蛋白偶联胆汁酸受体-5 (TGR5) 和组成型雄烷受体 (CAR) 抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。通过结合受体, LCA 上调 KEAP1, 同时下调核呼吸因子-2 (NRF2) 表达, 增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的生成, 诱导轻度氧化应激。同时, 该酶可逆转 EMT、降低 VEGF 表达、诱导抗肿瘤免疫和改变癌症代谢, 减少转移形成<sup>[16]</sup>。

但是, 有学者认为, 在生理浓度下的 DCA 可能通过提高血管内皮生长因子受体-2 和减少神经酰胺介导的癌细胞凋亡, 支持乳腺癌细胞在体外和体内的存活和转移<sup>[17]</sup>。

此外, 初级胆汁酸如鹅去氧胆酸通过激活法尼醇 X 受体 (FXR) 来抑制对他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。与此相反的是, Absil 等<sup>[19]</sup> 报道表明, 鹅脱氧胆酸激活的 FXR 增加了许多骨蛋白的表达, 与乳腺癌骨转移进展之间存在很强的相关性。

**2.4 氨基酸代谢产物** 赖氨酸和色氨酸等多种氨基酸到达大肠时, 通过无氧呼吸被肠道微生物发酵分解, 生成的代谢产物在乳腺癌中具有细胞抑制特性。

尸胺是由赖氨酸经细菌赖氨酸脱羧酶合成的一种生物胺, 其肠道浓度与高蛋白的摄入、结肠发酵升高有关。产生尸胺的细菌主要包括不动杆菌、拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门和变形杆菌门。微量胺相关受体 (TAARs) 负责介导尸胺诱导效应, 与雌激素相反的是, 尸胺可通过 TAARs 同时在体外和体内抑制 EMT, 阻碍原发肿瘤细胞向周围组织浸润, 改变乳腺癌细胞的代谢, 降低 4T1 小鼠乳腺癌细胞中癌症干细胞的比例<sup>[20]</sup>。

细菌色氨酸酶负责吲哚衍生物的合成, 基于细胞和动物实验证明, 吲哚丙酸结合芳烃受体和孕烷 X 受体, 抑制 EMT, 同时诱导氧化和亚硝化应激以及增强抗肿瘤免疫, 与尸胺相似, 降低了癌症干细胞的比例, 抑制癌细胞的增殖、运动和转移形成<sup>[21]</sup>。

### 3 肠道菌群与免疫系统

对肿瘤免疫的研究一直是层出不穷的。通过建立激素受体阳性乳腺癌小鼠模型, Buchta 等<sup>[22]</sup> 证明肠道菌群失调导致循环肿瘤细胞增强并随后远处扩散到淋巴结和肺。此外, 菌群失调也加剧了肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的纤维化和胶原沉积, 并显著诱导髓系细胞进入乳腺。

据报道, 乳腺中较高的髓系浸润如中性粒细胞浸润支持肿瘤进展和转移形成, 相反, 较高比例的淋巴细胞则支持抗肿瘤免疫并减少转移行为。在不同的肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 表达组中, TILs 的高表达与 Producta 菌数量的增多有关<sup>[23]</sup>。而 H. hepaticus 口服灌胃上调了中性粒细胞并使其向肿瘤募集<sup>[24]</sup>, 促进了乳腺癌的发生发展。使用单克隆抗体去除中性粒细胞则消除了 H. hepaticus 的促进作用。

因此, 为了探究肠道细菌能否成为治疗乳腺癌的新方向, 一些研究专注于肠道益生菌。L. acidophilus 作为一种有益菌, 可将免疫反应调整为 Th1 型反应, 利于抗肿瘤免疫<sup>[25]</sup>。后来, Behzadi 团队将 L. acidophilus 作为细胞培养液成分, 评估 L. acidophilus 对 MCF-7 细胞的抗肿瘤活性的影响, 结果表明, 与对

对照组相比, MCF-7 细胞的增殖作用明显受到抑制, 肿瘤的重量和体积均减少, 验证了肠道益生菌具有作为支持性治疗乳腺癌的潜在用途<sup>[26]</sup>。

至于肠道细菌如何影响乳腺癌免疫, 一方面, 许多学者认为, 首先, 肠道细菌及其代谢产物可以在肠道局部黏膜部位或淋巴组织中刺激产生免疫因子, 并通过循环到达 TME。产生的免疫因子与 TME 中 T 细胞产生交叉反应, 增强抗肿瘤能力, 促进免疫的激活<sup>[27]</sup>; 其次, 肠道上皮内的树突状细胞 (DCs) 自身能够跨越肠道上皮细胞延伸到肠腔内, 摄取肠道细菌或细菌抗原。载有抗原的 DCs 从肠道黏膜固有层迁移到肿瘤引流区淋巴结等远处, 同样能增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的功能, 抑制肿瘤生长<sup>[28]</sup>。最后, 细菌代谢产物亦可通过多种方式刺激局部黏膜部位的免疫细胞产生 IgA, 维持黏膜屏障的完整性, 减弱宿主免疫反应, 并调节肠道微生物群落的组成<sup>[29]</sup>。

另一方面, 肠道细菌还可以直接影响远端黏膜部位的免疫反应。乳腺癌患者肠道菌群失调导致肠道上皮细胞黏附蛋白减少, 肠道黏膜屏障通透性增加使得微生物成分能够穿过屏障从而到达全身部位。到达乳腺组织后, TME 中肿瘤相关巨噬细胞识别细菌抗原, 通过产生高水平的活性氧自由基 (ROS), 诱导基因毒性, 促进 DNA 损伤, 参与细胞外基质的重建, 抑制抗肿瘤免疫<sup>[30]</sup>。其机制可能是通过模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别微生物感染的存在, 并激活特定信号通路。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 属于 PRR 家族, 识别不同但重叠的微生物成分。它们在不同的细胞区室 (细胞表面、细胞质、溶酶体和内体) 中表达。例如, 金黄色葡萄球菌肽聚糖触发乳腺癌细胞 TLR2, 激活的 NF- $\kappa$ B、STAT3 和 Smad3 信号有助于增强癌细胞的侵袭性和黏附性<sup>[31]</sup>。TLR4 的激活需通过其配体脂多糖 (LPS) 的结合, LPS 是革兰阴性菌外膜的一种成分。在与 LPS 结合后, TLR4 二聚化并募集下游信号和/或衔接分子, 导致与癌细胞增殖、存活、侵袭和转移相关基因的表达<sup>[32]</sup>。Melanie 团队研究表明, TLR5 信号传导驱动全身性 IL-6 的上调, 促进髓源性抑制细胞动员, 诱导产生抑制性 galectin-1 的  $\gamma$ 8T 细胞, 随后加速肿瘤生长<sup>[33]</sup>。但是, 也有证据表明<sup>[34]</sup>, 在乳腺癌细胞中高度表达的 TLR5 受体, 受到细菌鞭毛蛋白配体的激活引起有效的抗肿瘤效应, 抑制乳腺癌细胞增殖, 这也可能是作为人类乳腺癌治疗的新治疗靶点。微生物群也诱导 NLR 的激活, NLR 在激活 NF- $\kappa$ B 信号和形成细菌群落中起关键作用, NLR 功能丧失突变可能加重肠道菌群失调, 从而加重破坏上皮屏障, 导致细菌移位<sup>[35]</sup>。

#### 4 放射治疗、化学治疗与中医药治疗

为了防止乳腺癌转移, 提高患者生存时间, 通常要对肿瘤进行放疗、化疗, 甚至是中医药治疗。肠道微生物群会影响对乳腺癌治疗的反应, 而乳腺癌治疗也会影响微生物群。

放射疗法通过辐射诱导细胞内水分子解离产生 ROS, 不仅导致癌细胞的 DNA 损伤, 还会误伤肠道黏膜上皮细胞, 引起肠道黏膜屏障的破坏和微生物群组成的改变<sup>[36]</sup>。这些改变使致病菌能够进入肠道免疫系统, 引发肠道炎症反应, 以及改变微

生物群介导的黏膜和全身先天性和适应性免疫的稳态。一些临床研究证明益生菌有益于预防辐射引起的肠道黏膜炎, 如嗜酸乳杆菌 (lactobacillus acidophilus)、双歧乳杆菌 (bifidobacterium)<sup>[37]</sup>。

奥沙利铂 (铂类) 可以通过 ROS 发挥其抗癌作用。肠道微生物群通过刺激肿瘤相关的髓系细胞产生 ROS, 产生的机制可能与 LPS 介导激活的 TLR4-MYD88 信号相关。高水平的 ROS 会导致氧化应激, 从而增强奥沙利铂基因毒性并引发癌细胞死亡。与此相同的是, 蒽环类、紫杉烷类同样可以凭借细菌产生的高水平 ROS 发挥抗肿瘤作用<sup>[38]</sup>。

环磷酰胺 (CTX) 通过改变肠道微生物群的组成并诱导共生细菌易位至次级淋巴器官。细菌介导辅助性 T 细胞 (Th-1 和 Th-17 细胞) 的成熟并破坏免疫抑制性 T 细胞以产生抗肿瘤免疫反应<sup>[39]</sup>。有证据表明<sup>[40]</sup>, 在无茵/抗生素治疗的小鼠中, Th-17 的免疫反应降低并且对 CTX 产生化学抗性。另一项研究确定, 为无茵小鼠提供一些革兰阳性菌株 (E. hirae 和 B. intestini-hominis), 通过刺激 Th-17 和 Th-1 细胞, 提高了 CTX 的功效, 表明肠道微生物群在 CTX 发挥功效中的重要性<sup>[41]</sup>。

中医学认为, 肿瘤的产生是因为正气亏虚, “正气存内, 邪不可干”, 所以正气充沛才能抵御外来邪气, 达到治疗疾病的作用, 以此提出“扶正祛邪”的治疗原则。肠道菌群正常的构成比即是正气充足, 有害菌与有益菌的比例失调则是邪气, 中药对肠道有害菌和有益菌的比例具有很好的调节作用。陈燕平<sup>[42]</sup>使用中药大黄提取物对肠道菌群失调的小鼠进行干预, 结果显示, 有益菌数量增多, 有害菌丰度相对减少, 改善菌群失调, 减轻了肠道炎症反应, 在一定程度上可抑制早期乳腺癌发展。同时, 肠道细菌能与进入肠道的中药成分发生反应, 增强疗效。如对于多药耐药乳腺癌细胞, 中药人参皂苷对其有细胞毒作用<sup>[43]</sup>, Wan 等<sup>[44]</sup>研究发现, 肠道细菌参与人参皂苷代谢, 调节更具抗肿瘤活性的 Compound K 的生成。然而目前关于肠道细菌与治疗乳腺癌相关的中医药研究相对较少, 需进一步探索。

#### 5 总结与展望

本文从 3 个方面阐述了肠道细菌与乳腺癌转移之间的相关机制。肠道细菌参与物质代谢, 重吸收的雌激素从各途径增加乳腺癌的转移风险, 而具有细胞抑制性的氨基酸代谢产物则会减少肿瘤干细胞的浸润比例, 抑制乳腺癌的转移。虽然有报道表明某些胆汁酸、短链脂肪酸能够促进乳腺癌的转移, 但是主流观点仍是保护因素。

肠道细菌通过自身成分参与局部的肠道免疫与远端黏膜部位的免疫反应。肠道细菌可以直接引起 T 细胞的交叉反应, 增强 T 细胞抗肿瘤能力。也可以借助细胞表面的受体, 激活 NF- $\kappa$ B 等信号通路, 产生抑制性 T 细胞, 抑制抗肿瘤免疫。

放化疗往往会引起肠道黏膜屏障的受损, 改变微生物介导的免疫稳态。肠道细菌在化疗中起着不可或缺的作用, 通过刺激 ROS 的生成和参与辅助性 T 细胞的发育, 提高化疗药物的功效, 有效地改善乳腺癌患者的生存预后。中医药具有独特的理论体系, 中医药的功效与肠道细菌相互关联, 能够调节肠道稳态, 同时受益于肠道细菌, 增强治疗疗效。

尽管对于肠道细菌与乳腺癌转移之间的关联已经进行了一些临床研究,许多结果仍是模棱两可的,如最终能否通过增加某些有益菌如肠道益生菌或减少某些有害细菌的方法来抑制乳腺癌转移,增强治疗疗效,尚不够确切,需要更多的研究来验证。

#### 参考文献

- [1] 张嘉峻,李文璇,崔馨方,等. 肠道菌群在炎症肠病中的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(13): 2537-2542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2022. 13. 007.
- [2] Karpiński TM, Ozarowski M, Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(3): 420-430. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2022. 01. 004
- [3] Ma Z, Qu M, Wang X. Analysis of gut microbiota in patients with breast cancer and benign breast lesions[J]. Pol J Microbiol, 2022, 71(2): 217-226. DOI: 10. 33073/pjm-2022-019.
- [4] Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(8): djw029. DOI: 10. 1093/jnci/djw029.
- [5] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493. DOI: 10. 1007/s00018-018-2943-4.
- [6] 杨晓炼,李涵,朱书. 肠道菌群调控宿主天然免疫的机制研究[J]. 中国动物传染病学报, 2021, 29(4): 16-30. DOI: 10. 19958/j. cnki. cn31-2031/s. 2021. 04. 002.
- [7] Sun Y, Wang Y, Fan C, et al. Estrogen promotes stemness and invasiveness of ER-positive breast cancer cells through Gli1 activation[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 137. DOI: 10. 1186/1476-4598-13-137.
- [8] Wang C, Bai F, Zhang LH, et al. Estrogen promotes estrogen receptor negative BRCA1-deficient tumor initiation and progression [J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 74. DOI: 10. 1186/s13058-018-0996-9.
- [9] Gyamfi J, Eom M, Koo JS, et al. Multifaceted roles of interleukin-6 in adipocyte-breast cancer cell interaction[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2): 275-285. DOI: 10. 1016/j. tranon. 2017. 12. 009.
- [10] Gandhi N, Das GM. Metabolic reprogramming in breast cancer and its therapeutic implications[J]. Cells, 2019, 8(2): 89. DOI: 10. 3390/cells8020089.
- [11] Zacksenhaus E, Shrestha M, Liu JC, et al. Mitochondrial OXPHOS induced by RB1 deficiency in breast cancer: Implications for anabolic metabolism, stemness, and metastasis [J]. Trends Cancer, 2017, 3(11): 768-779. DOI: 10. 1016/j. trecan. 2017. 09. 002.
- [12] Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system[J]. Genes Dev, 2016, 30(14): 1589-1597. DOI: 10. 1101/gad. 284091. 116.
- [13] 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. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0186334.
- [14] Salimi V, Shahsavari Z, Safizadeh B, et al. Sodium butyrate promotes apoptosis in breast cancer cells through reactive oxygen species (ROS) formation and mitochondrial impairment[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 208. DOI: 10. 1186/s12944-017-0593-4.
- [15] Huang CK, Chang PH, Kuo WH, et al. Adipocytes promote malignant growth of breast tumours with monocarboxylate transporter 2 expression via  $\beta$ -hydroxybutyrate[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14706. DOI: 10. 1038/ncomms14706.
- [16] Rezen T, Rozman D, Kovács T, et al. The role of bile acids in carcinogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(5): 243. DOI: 10. 1007/s00018-022-04278-2.
- [17] Di Modica M, Arlotta V, Sfondrini L, et al. The link between the microbiota and HER2 + breast cancer: The new challenge of precision medicine[J]. Front Oncol, 2022, 12: 947188. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 947188.
- [18] Giordano C, Catalano S, Panza S, et al. Farnesoid X receptor inhibits tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cell growth through downregulation of HER2 expression [J]. Oncogene, 2011, 30(39): 4129-4140. DOI: 10. 1038/onc. 2011. 124.
- [19] Absil L, Journé F, Larsimont D, et al. Farnesoid X receptor as marker of osteotropism of breast cancers through its role in the osteomimeticism of tumor cells[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 640. DOI: 10. 1186/s12885-020-07106-7.
- [20] 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. DOI: 10. 1038/s41598-018-37664-7.
- [21] Sári Z, Mikó E, Kovács T, et al. Indolepropionic acid, a metabolite of the microbiome, has cytostatic properties in breast cancer by activating AHR and PXR receptors and inducing oxidative stress[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2411. DOI: 10. 3390/cancers12092411.
- [22] Buchta RC, Bostic RR, Ferey J, et al. Preexisting commensal dysbiosis is a host-intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer [J]. Cancer Res, 2019, 79(14): 3662-3675. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-18-3464.
- [23] Shi J, Geng C, Sang M, et al. Effect of gastrointestinal microbiome and its diversity on the expression of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5050-5056. DOI: 10. 3892/ol. 2019. 10187.
- [24] Lakritz JR, Poutahidis T, Mirabal S, et al. Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 9387-9396. DOI: 10. 18632/oncotarget. 3328.
- [25] Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, et al. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1353-1359. DOI: 10. 1007/s10875-012-9708-x.
- [26] Behzadi R, Hormati A, Eivaziatashbeik K, et al. Evaluation of anti-tumor potential of lactobacillus acidophilus ATCC4356 culture supernatants in MCF-7 breast cancer [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(14): 1861-1870. DOI: 10. 2174/1871520621666201207085239.
- [27] 董阿茹汗,张莹. 肠道菌群与乳腺癌相关性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3): 539-542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2021. 03. 041.
- [28] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the

- microbiome in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):108. DOI:10.1186/s40425-019-0574-4.
- [29] Suzuki K. Diversified IgA-bacteria interaction in gut homeostasis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254:105-116. DOI: 10.1007/978-981-15-3532-1-9.
- [30] Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11):1402-1410. DOI:10.1016/j.imbio.2013.06.003.
- [31] Xie W, Huang Y, Xie W, et al. Bacteria peptidoglycan promoted breast cancer cell invasiveness and adhesiveness by targeting toll-like receptor 2 in the cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10850. DOI: 10.1371/journal.pone.0010850.
- [32] Afroz R, Tanvir EM, Tania M, et al. LPS/TLR4 pathways in breast cancer: Insights into cell signalling [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(13):2274-2289. DOI:10.2174/0929867328666210811145043.
- [33] Rutkowski MR, Stephen TL, Svoronos N, et al. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1):27-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.009.
- [34] Cai Z, Sanchez A, Shi Z, et al. Activation of Toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7):2466-2475. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1993.
- [35] de Souza PR, Guimaraes FR, Sales-Campos H, et al. Absence of NOD2 receptor predisposes to intestinal inflammation by a deregulation in the immune response in hosts that are unable to control gut dysbiosis [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(10):577-585. DOI: 10.1016/j.imbio.2018.07.003.
- [36] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis; transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction [J]. *Gut*, 2018, 67(1):97-107. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313789.
- [37] Linn YH, Thu KK, Win N. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2):638-647. DOI: 10.1007/s12602-018-9408-9.
- [38] Lin C, Cai X, Zhang J, et al. Role of gut microbiota in the development and treatment of colorectal cancer [J]. *Digestion*, 2019, 100(1):72-78. DOI:10.1159/000494052.
- [39] Madondo MT, Quinn M, Plebanski M. Low dose cyclophosphamide: Mechanisms of T cell modulation [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42:3-9. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.11.005.
- [40] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976. DOI:10.1126/science.1240537.
- [41] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931-943. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
- [42] 陈燕平. 大黄提取物改善小鼠肠道微生态抑制乳腺癌相关基因表达的机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [43] 常颖, 陈措吉卓玛, 陈默冉, 等. 中药人参皂苷治疗乳腺癌多药耐药药中的研究现状 [J]. *中药材*, 2022(11):2783-2786. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.11.045.
- [44] Wan JY, Wang CZ, Zhang QH, et al. Significant difference in active metabolite levels of ginseng in humans consuming Asian or Western diet: The link with enteric microbiota [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(4):10. DOI: 10.1002/bmc.3851.

(收稿日期:2022-10-13)

(上接 214 页)

- [23] Sui W, Shi Z, Xue W, et al. Circular RNA and gene expression profiles in gastric cancer based on microarray chip technology [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1804-1814. DOI:10.3892/or.2017.5415.
- [24] Xia L, Song M, Sun M, et al. Circular RNAs as biomarkers for cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087:171-187. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1\_14.
- [25] Sang H, Zhang W, Peng L, et al. Exosomal circRELL1 serves as a miR-637 sponge to modulate gastric cancer progression via regulating autophagy activation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1):56. DOI: 10.1038/s41419-021-04364-6.
- [26] Tang W, Fu K, Sun H, et al. CircRNA microarray profiling identifies a novel circulating biomarker for detection of gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):137. DOI:10.1186/s12943-018-0888-8.
- [27] Sun H, Tang W, Rong D, et al. Hsa\_circ\_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2):299-306. DOI:10.3233/CBM-170379.
- [28] Shao Y, Tao X, Lu R, et al. Hsa\_circ\_0065149 is an indicator for early gastric cancer screening and prognosis prediction [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1475-1482. DOI: 10.1007/s12253-019-00716-y.
- [29] Zhang H, Zhu L, Bai M, et al. Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10):2501-2515. DOI: 10.1002/ijc.31977.
- [30] Yao W, Guo P, Mu Q, et al. Exosome-derived circ-PVT1 contributes to cisplatin resistance by regulating autophagy, invasion, and apoptosis via miR-30a-5p/YAP1 axis in gastric cancer cells [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(4):347-359. DOI: 10.1089/cbr.2020.3578.
- [31] Lu L, Fang S, Zhang Y, et al. Exosomes and exosomal circRNAs: The rising stars in the progression, diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:8121-8129. DOI: 10.2147/CMAR.S331221.
- [32] Wang Y, Li Z, Xu S, et al. Novel potential tumor biomarkers: Circular RNAs and exosomal circular RNAs in gastrointestinal malignancies [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7):e23359. DOI:10.1002/jcla.23359.

(收稿日期:2022-10-08)