[文章编号] 1671-587X(2024)04-1182-07 DOI:10.13481/j.1671-587X.202404035

肠道菌群对乳腺癌发生发展的影响及其治疗应用的研究进展

付晓敏，贾建玲，窦艳红，任文勇，石爱平
（吉林大学第一医院乳腺外科，吉林 长春 130021）

[摘 要] 乳腺癌发病率逐年上升，其发病机制十分复杂。肠道菌群功能紊乱与乳腺癌发生发展有密切关联。肠道菌群产生的β-葡萄糖醛酸酶，可通过肠肝循环调节雌激素水平，进而影响激素受体阳性乳腺癌的发生发展并导致他莫昔芬耐药；肠道菌群来源的短链脂肪酸（SCFAs）和石胆酸（LCA）等代谢产物可参与调节肿瘤细胞周期和细胞增殖；肠道菌群的定植维持了肠道屏障的完整性并调控T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫。维持肠道菌群稳态可提高肿瘤化疗和免疫治疗效果，并减轻抗肿瘤治疗中的不良反应。免疫治疗中工程益生菌的靶向作用可协助提升药物治疗精准度。肠道菌群对放射治疗的影响尚不明确，但调节肠道菌群可辅助治疗放射性肠病。现对肠道菌群与乳腺癌的相关性及影响进行综述，并分析其在乳腺癌治疗中的作用。

[关键词] 乳腺肿瘤；肠道菌群；雌激素代谢；免疫调节
[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A

Research progress in effect of intestinal flora on occurrence and development of breast cancer and its therapeutic application

FU Xiaomin, JIA Jianling, DOU Yanhong, REN Wenyong, SHI Aiping
（Department of Breast Surgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China）

ABSTRACT The incidence of breast cancer is increasing year by year, and its pathogenesis is highly complex. The dysregulation of gut microbiota function is closely related to the occurrence and development of breast cancer. The estrogen levels through enterohepatic circulation is regulated by β-glucuronidase produced by the gut microbiota, thereby influencing the occurrence and development of hormone receptor-positive breast cancer and leading to tamoxifen resistance. The metabolites from the gut microbiota, such as short-chain fatty acids (SCFAs) and lithocholic acid (LCA), can participate in regulating the tumor cell cycles and cell proliferation. The colonization of gut microbiota maintains the integrity of the intestinal barrier and regulates the anti-tumor immunity mediated by T lymphocytes. Maintaining gut microbiota homeostasis can enhance the efficacy of tumor chemotherapy and immunotherapy and reduce the adverse reactions in anti-tumor treatments. The targeted action of engineered probiotics in immunotherapy can improve the precision of drug treatment. The effect of gut microbiota on radiotherapy is not yet clear, but regulating gut microbiota can aid in the treatment of radiation enteritis. This review discusses the correlation and effect of gut microbiota on breast cancer and analyzes its role in the treatment of breast cancer.

KEYWORDS Breast neoplasm; Gut microbiota; Estrogen metabolism; Immunoregulation

[收稿日期] 2023-09-30
[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目（20190701041GH）；吉林省教育厅技术研究项目（JJKH20231217KJ）
[作者简介] 付晓敏（1998－），女，湖北省荆门市人，在读硕士研究生，主要从事乳腺外科临床方面的研究。
[通信作者] 石爱平，主任医师，教授，博士研究生导师（E-mail：sap@jlu.edu.cn）

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤，对女性生命健康造成严重威胁[1]。世界卫生组织发布数据[2]显示：2020年全球新增乳腺癌病例累积超过230万，死亡病例达到68.5万，预计2040年全球新增乳腺癌病例和死亡病例将分别上升至300万和100万。研究[3]显示：除基因突变导致的遗传易感性之外，雌激素暴露、生活方式和环境因素均可增加罹患乳腺癌的风险。进一步阐明乳腺癌发病的分子机制，开发新的靶向干预和治疗策略，对乳腺癌的临床治疗具有重要意义。

肠道是人体最大的免疫器官，具有消化吸收、营养代谢、免疫调节和内分泌调节等重要功能。随着高通量微生物群落分析方法（16S rRNA基因测序、微生物全基因组测序和代谢组分析）的广泛应用，肠道菌群与人类疾病的关系备受关注。肠道菌群可对人体肠道和多个器官功能产生影响，参与调控包括乳腺癌在内的多种肿瘤的发生发展过程。肠道菌群主要通过调控雌激素代谢途径、细胞信号转导和宿主免疫功能等方式影响乳腺癌的发生发展。现就肠道菌群对乳腺癌的发病和临床疗效的影响进行综述，旨在为更加有效地预防、诊断和治疗乳腺癌提供理论依据。

1 肠道菌群与乳腺癌的相关性

经典理论认为肿瘤内部是无菌的，但最近研究[4-5]表明：微生物存在于多种人类肿瘤中并可能具有重要的生物学功能。乳头抽吸液中发现微生物存在，提示微生物可能存在于乳腺导管内[6]。在动物实验和临床试验中，微生物对乳腺癌的影响均已得到了验证。研究[7]显示：健康人群与乳腺癌患者的乳房组织内微生物数量比较差异无统计学意义，但肿瘤组织中微生物数量明显减少，微生物可能提供保护性免疫，在乳腺癌的发生发展过程中发挥抑制性生物学功能。动物实验研究[4]显示：在小鼠乳腺肿瘤病毒（mouse mammary tumor virus，MMTV）-多瘤病毒中间T抗原（polyoma virus middle T antigen，PyMT）自发性乳腺癌转移小鼠模型中发现了与人类乳腺组织中相似的微生物群落，与正常乳腺组织的微生物聚集方式不同；通过在小鼠饮水中添加抗生素可成功抑制肿瘤生长，提示干预微生物菌群可能有助于乳腺癌的治疗。研究[8]显示：肠道菌群β多样性与乳腺癌临床分期、淋巴结转移和神经系统不良反应严重性之间存在相关性；梭状芽孢杆菌与患者腋窝淋巴结侵袭情况有关，高丰度单形拟杆菌、鲍氏梭菌、粪副拟杆菌、肠道巴恩斯氏菌、天冬酰胺假单胞菌和肠道罗斯拜瑞菌的存在提示患者预后不良。研究[9]显示：使用抗生素抑制肠道菌群后，乳腺癌小鼠肺转移的淋巴结数量减少。一项针对37例西班牙裔女性的横断面调查研究[10]结果显示：肠道菌群种类与已知的乳腺癌发病及预后相关因素存在关联，晚期乳腺癌患者厚壁菌丰度更高，人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）阳性乳腺癌患者和初潮年龄较早的乳腺癌患者肠道厚壁菌丰度与HER-2阴性乳腺癌患者和初潮年龄较晚的患者比较明显降低。

目前正在进行的关于肠道菌群与乳腺癌的临床研究多达11项，其中干预性临床研究3项，上述研究将为通过干预肠道菌群改善乳腺癌患者疗效和预后提供临床借鉴及参考。

2 肠道菌群对乳腺癌发生发展过程的影响及相关机制

2.1 雌激素代谢 乳腺癌具有高度异质性，不同分子亚型治疗方案不同，危险因素也存在差异。雌激素在女性生命周期中起关键的调控作用，可促进性器官发育和维持女性第二性征，并对心血管和骨骼的生长代谢至关重要。内源性雌激素随生命周期变化呈现不同存在形式：绝经前主要为雌二醇，绝经后主要为雌激素，孕期则以雌三醇为主[11]。绝经后女性乳腺癌患者中约70%属于雌激素受体阳性亚型，暴露于日常生活中的类雌激素化合物产品可导致内源性雌激素累积从而增加患乳腺癌风险[12-13]。ADLERCREUTZ等[14]首次证明了肠道菌群通过肠肝循环维持全身雌激素稳态。

雌激素由卵巢、肾上腺和脂肪组织产生，在循环系统中以蛋白结合或游离形式存在，通过肠肝循环代谢，在肝脏中经过葡萄糖醛酸化和磺化，其中大部分于胆汁中被重新回收，小部分以共轭形式通过肠道以粪便形式排出，而剩余部分则被重吸收进入循环系统[15]。部分肠道菌群具有β-葡萄糖醛酸酶（β-glucuronidase，GUS）活性，可以使共轭形式的雌激素解偶联，重吸收进入循环中调节雌激素水平，该部分微生物群被定义为雌激素体，在人类肠道菌群中鉴定出约279种雌激素体，主要包括门类杆菌和厚壁菌等[13，15-16]。研究[16-18]显示：肠道菌群多样性降低、雌激素体丰度升高、GUS数量及活性的增加可促进雌激素通过肠肝循环入血，导

致人体内雌激素浓度增加，加速促进激素受体阳性乳腺癌的发生。雌激素通过与雌激素受体结合发挥作用，研究[19-20]显示：随着雌激素水平升高，线粒体DNA上的雌激素反应位点被激活，导致线粒体氧化增强，并可能引发他莫昔芬耐药性，从而使乳腺癌更具侵袭性。

GUS活性受饮食和细菌环境影响，研究[21-23]显示：高蛋白饮食、高脂饮食、高pH值和食用大豆均可增加粪便中细菌GUS的活性，而高纤维饮食和高碳水化合物饮食可降低人粪便中GUS活性，导致雌激素的解偶联和重吸收减少[24]。绝经后女性服用氨苄西林后，粪便中雌激素水平明显升高，提示雌激素肝肠循环依赖于肠道菌群[25]。GUS可作为微生物标志物，预测乳腺癌发生的早期阶段，帮助实现个性化的癌症预防和治疗，但目前GUS活性在乳腺癌发生发展中的作用仍需要进一步研究。

2.2 信号通路 肿瘤的恶性演变过程受复杂的信号转导通路调控，部分肠道菌群来源的代谢产物参与调控关键的信号通路，包括Notch、核因子-κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositide 3-kinases，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）等信号通路。在肠道和乳腺导管中脆弱拟杆菌（*bacteroides fragilis*，ETBF）能够产生相对分子质量为20 000的脆弱芽孢杆菌毒素（*Bacteroides fragilis* toxin，BFT），ETBF已被证实可导致结肠肿瘤。研究[6]显示：BFT可促进乳腺上皮细胞增生和炎症反应并促进乳腺癌的转移，可激发乳腺癌MCF7细胞的干细胞潜能，使细胞表现出较高的侵袭和迁移能力；ETBF肠道定植的小鼠乳腺导管增厚，远处器官转移明显，BFT预处理后乳腺癌MCF7细胞中β-连环蛋白（β-catenin）及其下游应答基因表达增强，Notch受体水平升高，提示BTF可能通过调控β-catenin和Notch信号通路促进乳腺癌的侵袭及转移。NF-κB通路的激活在乳腺癌转移中发挥重要作用。XIE等[26]研究发现：金黄色葡萄球菌肽聚糖可激活乳腺癌MDA-MB-231细胞中Toll样受体2（Toll-like receptors 2，TLR2），增强NF-κB信号传导，进一步介导细胞的上皮-间充质转化、侵袭和转移，使细胞侵袭性明显增强。

短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）和石胆酸（lithocholic acid，LCA）是肠道菌群产生的血源性代谢产物。肠道菌群可在难消化的膳食纤维和发酵的碳水化合物中产生多种SCFAs，通过血液运输，到达肿瘤部位发挥抗癌作用[4，27]。丙酸钠是SCFAs的一种，能够通过Janus激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导及转录活化因子3（signal transducer and activator of transcription-3，STAT3）信号通路调节细胞周期，通过促进MAPK通路中p38磷酸化诱导乳腺癌细胞的凋亡[28]。在PI3K/Akt/mTOR信号通路中，SCFAs抑制磷酸化最终激活细胞凋亡蛋白酶，促进肿瘤细胞凋亡[29]。研究[27]显示：早期乳腺癌患者血清中LCA水平降低，而LCA可以抑制血管内皮生长因子的产生，并通过促进间质-上皮转化来增强人体抗肿瘤的免疫反应，抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭。

总之，肠道菌群代谢产物参与调节的信号通路数量较多且相互交叉，具有一定复杂性，大部分相关研究停留在细胞或动物水平，应进行多中心大样本临床试验研究。

2.3 免疫调节 肠道是抵御病原微生物的重要防线，能够调节免疫反应维持宿主与外部环境的平衡。肠道屏障的破坏和渗透性改变会导致肠道菌群进入血液及淋巴系统并到达肠外器官，继而引起全身炎症。一方面，肠道菌群通过IgA应答在肠道内稳定定植，占据黏膜生态位，排除外源竞争者，实现宿主-微生物共生，维持人体肠道屏障完整[30]。另一方面，穿透肠道屏障的肠道菌群进入乳腺后，细菌脂多糖可触发免疫反应，肿瘤相关巨噬细胞被激活并吞噬抗原，形成炎症微环境，产生攻击性活性氧自由基并削弱人体抗肿瘤的免疫反应[31]。此外，肠道菌群还可以直接影响远处乳腺组织，激活肿瘤免疫。研究[32]显示：普氏粪钙杆菌能够通过抑制白细胞介素（interleukin，IL）/STAT3途径诱导乳腺癌MCF7细胞凋亡，抑制乳腺癌细胞生长。梭状芽孢杆菌在三阴型乳腺癌的免疫激活亚型中更丰富，其代谢产物氧化三甲胺（trimethylamine oxide，TMAO）通过激活蛋白激酶RNA样内质网激酶（protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase，PERK），增强CD8+T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫，增强三阴型乳腺癌患者的抗肿瘤能力[33]。肠道菌群对宿主

CD4＋T淋巴细胞的调节作用可影响新辅助化学治疗的敏感性和病理生理反应，可能成为新辅助化学治疗不敏感的乳腺癌患者新的干预靶标[34]。

3 肠道菌群与免疫治疗、化疗和放射治疗的关联性

乳腺癌的肿瘤分期和病理分型决定了综合治疗方案的不同，除手术治疗外大部分患者仍需进行抗肿瘤综合治疗，包括免疫治疗、化疗和放射治疗等。

3.1 免疫治疗 肿瘤免疫治疗主要包括过继性T淋巴细胞治疗和免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inbibitors，ICIs）治疗，主要通过增强人体免疫能力，刺激特异性淋巴细胞生成，以识别并消除恶性肿瘤细胞[35]。近年来，靶向细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated protein-4，CTLA-4）、程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）及PD-1配体（PD-1 ligand，PD-L1）ICIs的临床应用为乳腺癌临床治疗提供了新的方向[36]。

将假双歧杆菌、约氏乳杆菌和奥氏菌引入采用ICIs治疗的小鼠后，宿主抗肿瘤效果明显增强[37]。原发性ICIs耐药的患者肠道菌群组成异常，晚期乳腺癌患者使用抗生素后，ICIs治疗效果明显增强；筛选对ICIs敏感的晚期乳腺癌患者，使用其肠道菌群对ICIs不敏感的无菌小鼠进行肠道菌群移植（fecal microbiota transplantation，FMT）治疗后，其PD-1抗体阻断的抗肿瘤作用明显改善[38]。免疫治疗中CTLA-4抗体疗效也受肠道菌群的影响，切除或破坏小鼠的肠道导致CTLA-4阻断剂对肿瘤无效后，类杆菌或脆弱杆菌可通过激活T淋巴细胞，增强CTLA-4的抗肿瘤作用[39]。微生物也可以作为载体用于免疫治疗，制备工程益生菌用于靶向递送，可以直接将PD-L1和CTLA-4靶向传递并激活宿主抗肿瘤免疫反应[40]。

总之，以微生物为主的辅助疗法可能在免疫治疗中发挥作用，肠道菌群组成有可能成为预测ICIs疗效的重要生物标志物之一。

3.2 化 疗 三阴型乳腺癌是一种预后最差的乳腺癌，化疗是其主要的临床治疗手段。肠道菌群可直接或间接改变化疗药物活性和生物利用度，提高其抗肿瘤疗效的同时，可减轻化疗的不良反应。环磷酰胺是乳腺癌化疗的常用药物，其疗效依赖于肠道菌群。研究[41]显示：广谱抗生素和万古霉素能够降低环磷酰胺的抗癌活性，而大肠杆菌灌胃后环磷酰胺介导的抗肿瘤作用得到恢复，该现象可能与特异性激活Th1细胞应答有关；小肠中的肠球菌能够诱导主要组织相容性复合体Ⅰ（major histocompatibility complexⅠ，MHCⅠ）限制性细胞毒性T淋巴细胞的扩增，提高CD8＋淋巴细胞/调节性T细胞（regulatory T cells，Tregs）百分率。一项纳入26例乳腺癌患者的临床研究[34]显示：肠道菌群的多样性有利于新辅助化疗；对粪便进行宏基因组DNA测序分析结果显示：新辅助化疗无效患者肠道菌群种类降低，肠道菌群对宿主CD4＋T淋巴细胞的调节可能影响新辅助化疗的敏感性和病理生理反应。肠道菌群β多样性能够预测化疗后神经系统的主要不良反应，包括感觉异常、外周感觉神经病变、记忆障碍和注意力缺陷[8]。研究[42]显示：针灸可以通过肠道菌群-肠道-脑轴改善乳腺癌小鼠化疗后的疲劳行为和化疗药物对消化道的不良反应。

肠道菌群生态失调与化疗严重的不良反应有关联，并直接影响肠道黏膜炎的发生及其严重程度。针对肠道菌群的组成和功能层面进行干预及治疗，以减轻化疗的不良反应，是精准医疗中的重要组成部分。FMT、抗生素疗法、活体生物治疗、改善饮食习惯和服用益生元是调节肠道菌群及维持肠道菌群稳态的主要策略，综合考虑乳腺癌患者肠道菌群的特征及益生菌和益生元的合理剂量、频次及规范治疗方案仍是目前需要解决的难题[43-45]。

3.3 放射治疗 放射治疗是乳腺癌保乳手术后治疗的重要手段，高能射线产生的电离辐射可以直接破坏DNA，在激活肿瘤细胞凋亡的同时可诱导肿瘤细胞免疫原性死亡，并活化适应性抗肿瘤免疫[46]。

目前关于肠道菌群对乳腺癌放射治疗效果影响的研究较少。在乳腺癌小鼠模型中，使用氨苄西林、亚胺培南、西司他丁和万古霉素的抗生素混合物治疗可抑制肠道菌群，使肠道真菌水平升高进而影响放射治疗效果；使用抗真菌药物后，CD8＋T淋巴细胞重新被激活，可增强放射治疗敏感性，并延长乳腺癌小鼠总体生存期[47]。而另一项关于万古霉素的研究[48]显示：单一使用万古霉素消耗敏感细菌后，依赖肿瘤相关抗原对CD8＋T淋巴细胞的交叉呈递，放射治疗诱导的肿瘤免疫反应增强，而万古霉素敏感的细菌产生的丁酸盐可以逆转

该现象。抗生素联用或单独使用展现出截然不同的2种实验结果，体现出抗生素使用的精确性和多变性，肠道菌群对乳腺癌放射治疗的影响和作用机制仍需进一步研究。

放射治疗中的辐射可以改变肠道菌群，常引起放射性肠病[49]。放射性肠病主要临床表现为急性或慢性胃肠黏膜炎，包括腹痛和腹泻等。一项大型临床研究[50]结果显示：生成SCFAs的微生物通过改变肠道微环境，引起放射治疗相关的不良反应，放射性肠病患者体内微生物相关肠道稳态因子减少，调节肠道菌群可减轻放射治疗的不良反应。口服益生菌和FMT改善肠道菌群可能是放射治疗引起胃肠道黏膜炎的潜在治疗手段[51]。动物实验[52]研究结果显示：调节黑暗/光照周期后，小鼠肠道菌群组成发生变化，可影响宿主辐射抗性，提示昼夜节律和肠道菌群组成与辐射敏感性之间存在相互调控作用。

肠道菌群不仅能影响放射治疗效果，也能改善放射性肠病，伴随着研究的深入和分子机制的阐明，精确合理地调节肠道菌群将为乳腺癌患者带来更多临床获益。

4 结 论

微生物与肿瘤的发生发展有密切关联，越来越多的证据表明肠道菌群失调对乳腺癌的发病和临床疗效有明显影响。肠道菌群可能成为预测乳腺癌患者预后的生物标志物。但二者交互作用的生理机制复杂，现有研究初步证明了肠道菌群与乳腺癌现有治疗手段有紧密关联，但关于治疗的具体方案、剂量和疗程仍未确定。目前主流观点认为肠道菌群稳态恢复有益于乳腺癌患者的预后，抗生素疗法和FMT疗法在未来也许会成为乳腺癌辅助治疗的重要手段，但其分子机制仍需结合大型的干预性临床试验进一步研究。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

付晓敏、贾建玲和窦艳红参与论文大纲拟定，付晓敏和窦艳红参与论文撰写，任文勇参与相关资料收集和汇总，石爱平参与论文审阅和修改。

[参考文献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] ARNOLD M, MORGAN E, RUMGAY H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040[J]. Breast, 2022, 66: 15-23.

[3] WU M H, CHOU Y C, CHOU W Y, et al. Relationships between critical period of estrogen exposure and circulating levels of insulin-like growth factor-Ⅰ (IGF-Ⅰ) in breast cancer: evidence from a case-control study[J]. Int J Cancer, 2010, 126(2): 508-514.

[4] FU A K, YAO B Q, DONG T T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer[J]. Cell, 2022, 185(8): 1356-1372.e26.

[5] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. Science, 2020, 368(6494): 973-980.

[6] PARIDA S, WU S G, SIDDHARTH S, et al. A procarcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates Notch and β-catenin axes[J]. Cancer Discov, 2021, 11(5): 1138-1157.

[7] XUAN C Y, SHAMONKI J M, CHUNG A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e83744.

[8] TERRISSE S, DEROSA L, IEBBA V, et al. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(9): 2778-2796.

[9] BAEK A E. Bacteria benefit tumor cells[J]. Sci Signal, 2022, 15(729): eabq4492.

[10] WU A H, TSENG C, VIGEN C, et al. Gut microbiome associations with breast cancer risk factors and tumor characteristics: a pilot study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182(2): 451-463.

[11] GRUBER C J, TSCHUGGUEL W, SCHNEEBERGER C, et al. Production and actions of estrogens[J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 340-352.

[12] GRAY J M, RASANAYAGAM S, ENGEL C, et al. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment[J]. Environ Health, 2017, 16(1): 94.

[13] PARIDA S, SHARMA D. The microbiome-estrogen

connection and breast cancer risk[J].Cells,2019,8(12):1642.

[14] ADLERCREUTZ H, MARTIN F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogens in man[J]. J Steroid Biochem, 1980, 13(2): 231-244.

[15] KWA M, PLOTTEL C S, BLASER M J, et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer[J].J Natl Cancer Inst, 2016, 108(8): djw029.

[16] HU S W, DING Q Y, ZHANG W, et al. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2236749.

[17] MOORE S C, MATTHEWS C E, OU-SHU X, et al. Endogenous estrogens, estrogen metabolites, and breast cancer risk in postmenopausal Chinese women[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(10):103.

[18] ROSENBERG L, BETHEA T N, VISCIDI E, et al. Postmenopausal female hormone use and estrogen receptor-positive and-negative breast cancer in African American women[J].J Natl Cancer Inst,2016,108(4): 361.

[19] ZACKSENHAUS E, SHRESTHA M, LIU J C, 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.

[20] SOTGIA F, LISANTI M P. Mitochondrial mRNA transcripts predict overall survival, tumor recurrence and progression in serous ovarian cancer: companion diagnostics for cancer therapy[J].Oncotarget, 2017, 8(40): 66925-66939.

[21] REDDY B S, HANSON D, MANGAT S, et al. Effect of high-fat, high-beef diet and of mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols[J]. J Nutr, 1980, 110(9): 1880-1887.

[22] MCINTOSH F M, MAISON N, HOLTROP G, et al. Phylogenetic distribution of genes encoding β-glucuronidase activity in human colonic bacteria and the impact of diet on faecal glycosidase activities[J]. Environ Microbiol, 2012, 14(8): 1876-1887.

[23] DABEK M, MCCRAE S I, STEVENS V J, et al. Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene gus in human colonic bacteria[J].FEMS Microbiol Ecol,2008,66(3): 487-495.

[24] REDDY B S, ENGLE A, SIMI B, et al. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer[J]. Gastroenterology, 1992, 102(5): 1475-1482.

[25] ADLERCREUTZ H, MARTIN F, PULKKINEN M, et al. Intestinal metabolism of estrogens[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1976, 43(3): 497-505.

[26] XIE W J, HUANG Y F, XIE W L, 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.

[27] MIKÓ E, VIDA A, KOVÁCS T, et al. Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness[J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018, 1859(9): 958-974.

[28] PARK H S, HAN J H, PARK J W, et al. Sodium propionate exerts anticancer effect in mice bearing breast cancer cell xenograft by regulating JAK2/STAT3/ROS/p38 MAPK signaling[J].Acta Pharmacol Sin,2021, 42(8): 1311-1323.

[29] MA H, YU Y, WANG M M, et al. Correlation between microbes and colorectal cancer: tumor apoptosis is induced by sitosterols through promoting gut microbiota to produce short-chain fatty acids[J]. Apoptosis, 2019, 24(1/2): 168-183.

[30] DONALDSON G P, LADINSKY M S, YU K B,et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization[J]. Science, 2018, 360(6390): 795-800.

[31] YANG Y B, LI L L, XU C J, et al. Cross-talk between the gut microbiota and monocyte-like macrophages mediates an inflammatory response to promote colitis-associated tumourigenesis[J]. Gut, 2020, 70(8): 1495-1506.

[32] MA J, SUN L Q, LIU Y, et al. Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of Faecalibacterium prausnitzii in breast cancer[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 82.

[33] WANG H, RONG X Y, ZHAO G, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 581-594.

[34] LI Y Y, DONG B B, WU W, et al. Metagenomic analyses reveal distinct gut microbiota signature for predicting the neoadjuvant chemotherapy responsiveness in breast cancer patients[J]. Front Oncol, 2022, 12: 865121.

[35] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 807-821.

[36] WU S Y, XU Y, CHEN L, et al. Combined angiogenesis and PD-1 inhibition for immunomodulatory TNBC: concept exploration and biomarker analysis in the FUTURE-C-Plus trial[J].Mol Cancer,2022, 21(1): 84.

[37] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Science, 2020, 369(6510): 1481-1489.

[38] ROUTY B, CHATELIER E L, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.

[39] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[40] GURBATRI C R, LIA I, VINCENT R, et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(530): eaax0876.

[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.

[42] LV Z, LIU R D, SU K Q, et al. Acupuncture ameliorates breast cancer-related fatigue by regulating the gut microbiota-gut-brain axis[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 921119.

[43] BULTMAN S J. Emerging roles of the microbiome in cancer[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2): 249-255.

[44] LOZUPONE C A, STOMBAUGH J I, GORDON J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415): 220-230.

[45] 张晨宇，单忠艳. 肠道菌群及其代谢产物在2型糖尿病中的作用研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(8): 682-687.

[46] APETOH L, GHIRINGHELLI F, TESNIERE A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy[J]. Nat Med, 2007, 13(9): 1050-1059.

[47] SHIAO S L, KERSHAW K M, LIMON J J, et al. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1202-1213.e6.

[48] URIBE-HERRANZ M, RAFAIL S, BEGHI S, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response[J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 466-479.

[49] MITRA A, GROSSMAN BIEGERT G W, DELGADO A Y, et al. Microbial diversity and composition is associated with patient-reported toxicity during chemoradiation therapy for cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 107(1): 163-171.

[50] REIS FERREIRA M, ANDREYEV H J N, MOHAMMED K, et al. Microbiota- and radiotherapy-induced gastrointestinal side-effects (MARS) study: a large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(21): 6487-6500.

[51] LIU J, LIU C, YUE J B. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction[J]. Radiat Oncol, 2021, 16(1): 9.

[52] CUI M, XIAO H W, LUO D, et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): 1786.