

靶向肠道微生物组:干预乳腺癌发生发展的治疗策略

吴思铭^{1,2},黄悦宁^{1,2},徐祖辉^{1,2},周辉^{1,2},张文娟^{1,2,3,4}

(1. 赣南医科大学医学技术学院;2. 赣南医科大学第一附属医院检验科;3. 赣南医科大学第一附属医院精准医学中心;
4. 赣南医科大学儿童白血病免疫治疗药物开发赣州市重点实验室,江西 赣州 341000)

摘要:肠道微生物群作为机体代谢与免疫稳态的重要调节者,在乳腺癌发生、进展和治疗反应中发挥关键作用。近年来,越来越多的研究揭示了肠道微生物通过调控雌激素代谢、免疫反应等多重途径影响肿瘤的生物行为。本文梳理了肠道微生物在乳腺癌雌激素代谢调控、免疫调节及耐药形成中的关键机制,总结了饮食干预、抗生素优化使用、益生菌和益生元补充及粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)等基于微生物的干预、治疗策略,进一步讨论了人工智能(Artificial intelligence, AI)与纳米技术在菌群分析、精准药物递送与微生态调控中的应用前景,为乳腺癌精准防治提供了新思路与技术支撑。然而,当前研究仍面临作用机制复杂、个体差异显著以及临床转化效率低下等挑战。未来研究应聚焦于多组学数据整合、AI驱动的预测模型构建以及个体化的微生态精准重塑,旨在为构建智能化、个体化的乳腺癌综合防治体系提供科学依据。

关键词:肠道微生物群;乳腺肿瘤;雌激素代谢;肿瘤免疫;肿瘤耐药性;人工智能

中图分类号:R730.5 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2026)04-0306-10

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.04.003

Targeting the gut microbiome—therapeutic strategy for intervening in the occurrence and development of breast cancer

WU Siming^{1,2}, HUANG Yuening^{1,2}, XU Zuhui^{1,2}, ZHOU Hui^{1,2}, ZHANG Wenjuan^{1,2,3,4}

(1. School of Medical Technology, Gannan Medical University; 2. Department of Laboratory, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; 3. Precision Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; 4. Ganzhou Key Laboratory of Immunotherapeutic Drugs Developing for Childhood Leukemia, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: The gut microbiota, as a critical regulator of the body's metabolic and immune homeostasis, plays a key role in the occurrence, progression, and treatment response of breast cancer (BC). In recent years, an increasing number of studies have revealed that the gut microbiota influences tumor biology through multiple pathways, including the regulation of estrogen metabolism and immune responses. This article systematically reviews the key mechanisms through which the gut microbiota regulates estrogen metabolism, immune modulation, and drug resistance in breast cancer. The review also summarizes microbiota-based interventions and therapeutic strategies, such as dietary interventions, optimized antibiotic use, supplementation with probiotics and prebiotics, and fecal microbiota transplantation. Additionally, the potential applications of artificial intelligence and nanotechnology in microbiota analysis, precision drug delivery and microbiome modulation are discussed, providing new insights and technical support for the precise prevention and treatment of breast cancer. However, current research still faces challenges such as complex mechanisms of action, significant individual differences, and low efficiency in clinical translation. Future research should focus on the integration of multi-omics data, the construction of AI-driven predictive models, and the individualized precise reshaping of the microecology, aiming to provide a scientific basis for the establishment of an intelligent and individualized comprehensive prevention and treatment system for breast cancer.

Key words: Gut microbiota; Breast neoplasms; Estrogen metabolism; Tumor immunity; Neoplasm drug resistance; Artificial intelligence

基金项目:赣州市科技计划项目(202101094610);赣南医科大学研究生创新专项资金项目(YC2023-X010)

通信作者:张文娟,女,博士,副教授,研究方向:乳腺癌、肠道微生物。E-mail:wjzhang_kyuu@gmu.edu.cn

乳腺癌是全球女性中发病率最高的恶性肿瘤,在多数国家其年龄标准化发病率呈持续上升趋势,是当前威胁女性健康的主要公共卫生问题之一。据2021年全球癌症统计数据显示,乳腺癌约占女性新发癌症病例的24.5%,癌症相关死亡的15.5%,为仅次于肺癌的第二大死亡原因^[1]。其高发病率与多种因素密切相关,包括生活方式、饮食习惯、环境污染、激素暴露及遗传易感性等。然而,这些危险因素尚不足以解释不同地区、种族及个体间乳腺癌发生风险的差异,提示除已知危险因素外,还可能某些尚未明确的生物学机制,在环境影响与个体易感性之间发挥桥梁作用。在此背景下,越来越多的研究聚焦于人体微生物群,尤其是肠道微生物。

肠道微生物群是人体微生物群中最庞大和复杂的部分,包含数以万亿计的细菌、病毒、真菌和原虫,其基因组(微生物组)总量超过300万个,能够产生多样化的代谢产物,包括短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸及色氨酸衍生物等。这些代谢产物在代谢调节、内分泌调节、免疫稳态维持及黏膜屏障功能中发挥重要作用^[2]。有研究^[2-4]发现肠道微生物群通过调控雌激素代谢、影响免疫反应及改变肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME),在乳腺癌发生、进展及耐药形成中发挥系统性调控作用。近年来,肠道微生物与乳腺癌的关联研究主要聚焦于雌激素代谢调控及宿主免疫调节等方面。随着宏基因组学、多组学整合分析、人工智能(Artificial intelligence, AI)及纳米递送系统等前沿技术的发展,该领域的研究视角不断拓展,为乳腺癌预防与辅助治疗提供了新的思路及潜在干预路径^[5]。

为进一步系统阐明肠道微生物与乳腺癌之间的双向作用关系并挖掘其临床转化潜力,本文将重点探讨肠道微生物在雌激素代谢、免疫调节及耐药机制中的作用,结合饮食干预、抗生素优化使用、益生菌和益生元补充、粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)以及AI与纳米技术等新兴治疗策略,旨在为乳腺癌的综合防治与个体化治疗提供理论依据与研究思路。

1 肠道微生物调控乳腺癌患者的雌激素代谢

雌激素在乳腺癌发生和进展中起关键作用。研究表明,雌激素水平持续升高及外源雌激素补充,

均可促进乳腺上皮细胞癌变,并显著增加雌激素受体阳性乳腺癌的发生风险^[6-7]。因此,影响雌激素代谢稳态的因素对乳腺癌病程进展具有重要意义。近年来,肠道微生物被证实雌激素代谢调控中发挥关键作用。肠道菌群通过调节雌激素代谢过程,影响体内游离雌激素水平,从而在乳腺癌的发生和预后中发挥重要作用^[8]。具体而言,雌激素在肝脏中经葡萄糖醛酸化作用转化为无活性的结合型雌激素,随后随胆汁进入肠道。肠道微生物来源的 β -葡萄糖醛酸苷酶(β -glucuronidase, β -GUS)作为关键代谢酶,水解结合型雌激素(如雌酮-3-葡萄糖醛酸苷和雌二醇-17-葡萄糖醛酸苷),使其转化为具有生物活性的游离型雌激素(如雌酮和雌二醇)^[9]。这些游离型雌激素可通过肠肝循环被重吸收进入血液循环,导致体内游离型雌激素水平升高,从而增加乳腺癌的发生风险和促进疾病进展^[3,10]。由此可见,肠道微生物通过“雌激素代谢- β -GUS作用-肠肝循环”调控雌激素的再活化与循环,影响乳腺癌的发生与进展。这一机制不仅揭示了肠道菌群失衡与乳腺癌发生发展的联系,也为进一步探讨其在免疫调节和耐药形成中的作用奠定基础。

2 肠道微生物及其代谢产物在乳腺癌免疫调节中的作用

除了通过调控雌激素代谢影响乳腺癌的发生发展之外,肠道微生物及其代谢产物还可通过调节宿主免疫反应与肿瘤微环境,影响乳腺癌的免疫调控及免疫应答。有研究^[11-12]发现,肠道微生物失衡不仅会导致机体免疫功能异常,还可通过其代谢产物调节免疫信号通路,从而间接影响免疫细胞的活化状态,提示“肠-乳腺轴”可能在肿瘤免疫调控中发挥重要作用。在人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌患者中,曲妥珠单抗的疗效不仅依赖HER2信号阻断,还依赖机体免疫系统介导的抗体依赖性细胞毒作用。值得注意的是,肠道微生物群可通过调控树突状细胞(Dendritic cell, DC)、T细胞及自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)的活化状态,显著影响免疫依赖型抗肿瘤过程,在决定曲妥珠单抗疗效中发挥关键作用^[13]。此外,肠道微生物组成还与免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的响应密切相关,特定菌群的丰度或多样性特征已被认为是预测PD-1/PD-L1抑制剂作

效的潜在生物标志物^[14-15]。

进一步研究发现肠道微生物群的多样性及特定菌属的丰度与抗PD-1单克隆抗体免疫疗法敏感性之间存在密切关联。例如,双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和瘤胃球菌(*Ruminococcus*)的丰度可显著影响乳腺癌患者对抗PD-1/PD-L1治疗的应答水平;在饮食干预方面,褐藻多糖可通过促进乳酸杆菌(*Lactobacillus*)等有益菌增殖,恢复色氨酸代谢过程,进而增强DC活化与CD8⁺T细胞的肿瘤浸润,最终逆转肿瘤免疫抑制状态^[15]。此外,研究发现肠道微生物多样性提高与肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating lymphocytes, TILs)数量增加呈正相关^[16],进一步支持了肠道微生物在乳腺癌免疫调控中的重要地位。在机制层面,研究证实产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic bacteroides fragilis*, ETBF)通过分泌脆弱拟杆菌毒素(Bacteroides fragilis toxin, BFT)加剧机体免疫失衡,促进乳腺癌细胞生长与转移,该效应在对常规治疗不敏感的患者肿瘤组织中尤为显著^[17]。

此外,肠道微生物代谢产物如SCFAs和次级胆汁酸等在乳腺癌免疫调节中具有双重调控作用。以SCFAs中的丁酸为例,其可通过抑制组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)介导的表观遗传机制,进而抑制肿瘤细胞增殖;在4T1小鼠乳腺癌模型中,丁酸可显著减少肺转移灶形成,并下调血管生成因子表达^[18]。SCFAs水平可通过调节T细胞代谢与功能,增强肿瘤微环境中的效应T细胞活性,从而提高机体对免疫治疗的应答率^[19]。然而,SCFAs亦可通过抑制组蛋白去乙酰化酶及激活G蛋白偶联受体等机制,促进Foxp3⁺调节性T细胞(Treg)增殖与分化,并抑制促炎细胞因子的分泌。在肿瘤免疫微环境中的不同浓度条件下,SCFAs表现出功能上的双重性:适当浓度的SCFAs可增强CD8⁺T细胞的效应功能,而高浓度或特定微环境下的SCFAs则可能通过促进Treg增殖而发挥免疫抑制作用^[4]。次级胆汁酸如脱氧胆酸(Deoxycholic acid, DCA)能够诱导巨噬细胞M2型向M1型极化,并通过CC趋化因子配体2(C-C chemokine ligand 2, CCL2)/TNF- α 信号轴促进肿瘤转移微环境形成;同时,其经肠道微生物转化生成的胆汁酸还可通过FXR与TGR5受体调控NK、Treg及CD8⁺T细胞等多种免疫细胞的功能^[20]。此外,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)作为另一类重要的菌群代谢产物,能够经由TLR4/NF- κ B信号

通路加剧慢性炎症反应,并促进肿瘤免疫逃逸发生^[21]。综上所述,肠道微生物通过调控免疫应答及其代谢产物浓度,显著影响乳腺癌的发生、进展和治疗敏感性(图1)。这种影响具有环境依赖性和功能复杂性,提示未来需整合菌群组成、代谢物谱及宿主免疫特征,以探索更具有针对性的精准干预策略。

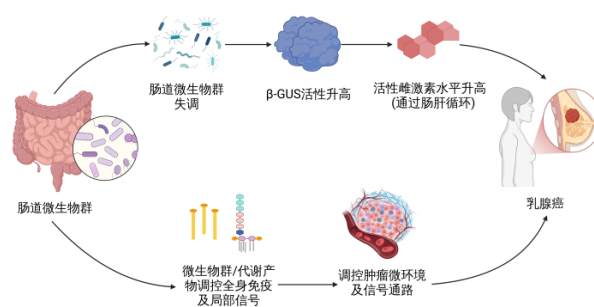


图1 肠道微生物群通过“肠-乳腺轴”影响乳腺癌发生发展的机制图

上路径表明,菌群失调通过提高肠道细菌 β -GUS的活性,促进结合型雌激素向具有活性的游离雌激素转化,增加肠肝循环(即雌激素经胆汁排入肠道后再吸收的过程)中的雌激素负荷,从而提高体内活性雌激素水平,促进肿瘤生长;下路径则表明,肠道微生物及其代谢产物通过调节免疫和TLR4/NF- κ B信号通路加剧慢性炎症反应,改变肿瘤微环境,进而影响乳腺癌进展。

3 肠道微生物影响乳腺癌的耐药性

乳腺癌患者在接受内分泌治疗、靶向治疗、化疗以及免疫治疗过程中,常常面临原发性或继发性耐药的问题。这种耐药现象显著限制了治疗效果,成为改善患者预后的主要障碍之一。随着研究的深入,越来越多的证据表明肠道微生物作为一个高度可塑的“第二基因组”,在乳腺癌耐药形成和逆转中起着至关重要的作用^[22]。

雌激素代谢相关菌群紊乱,可能会干扰活性雌激素的肠肝再循环,从而削弱内分泌治疗降低体内雌激素水平的预期效果,进而影响治疗应答。研究发现,乳腺癌患者体内产 β -GUS的菌群比例较高,而健康人群葡萄球菌比例较高,且金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)衍生的细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)与他莫昔芬联合使用时能增强药物的抗癌作用^[23]。Schettini F等^[24]研究发现转移性乳腺癌患者粪便菌群组成与CDK4/6抑制剂应答密切相关,表明菌群多样性和结构可能决定

靶向药物的疗效。灵芝孢子多糖能够通过调整菌群结构改善紫杉醇的抗癌效果,提示菌群结构在化疗敏感性与耐药中起重要作用^[25]。在免疫治疗方面,部分木酚素在菌群作用下可转化为肠内酯(Enterolactone, ENL),改善免疫抑制状态并增强PD-1/PD-L1抑制剂的疗效^[26]。此外,短链脂肪酸如丁酸也能通过表观遗传机制逆转耐药,提高药物敏感性^[27]。动物实验进一步显示,Hedgehog通路抑制剂不仅改善乳腺癌疗效,还能重塑肠道微生物及效应CD8⁺T细胞功能,从而增强抗肿瘤免疫反应^[28]。值得注意的是,部分来源于肠道的病原菌亦可在乳腺组织内定植,从而影响乳腺肿瘤细胞的生物学行为。特定病原菌可能通过促进肿瘤干性和侵袭性,间接推动耐药表型形成。例如,ETBF定植乳腺后分泌BFT,可激活Notch和 β -catenin信号通路,诱导乳腺上皮细胞异常增殖并加速乳腺癌转移^[29]。虽然该研究未直接检验耐药性,但相关信号轴与乳腺癌化疗和内分泌治疗耐药机制高度吻合,提示ETBF可能通过“BFT memory”效应为乳腺癌耐药提供新的分子解释。

综上,肠道微生物通过影响药物代谢、靶向治疗应答、化疗敏感性、免疫治疗效果及病原菌致癌效应等多途径,直接或间接参与了耐药机制调控,甚至在某些情况下可通过调整菌群结构逆转耐药现象。这些“菌群-代谢物-信号轴”的相关研究不仅揭示了乳腺癌耐药的新机制,也为开发基于微生物生态的个性化治疗方案提供了新的研究思路。

4 靶向肠道微生物的乳腺癌治疗新策略

针对性地进行肠道微生物调节已成为一个重要的研究方向。研究表明^[30-31],通过调整饮食结构、补充益生菌或进行FMT等新型治疗手段,可以优化肠道微生物结构与组成,提升化疗疗效并减少不良反应,旨在改善患者的预后状态,有望为个体化治疗和综合护理提供新途径,为促进患者康复和提高生存率带来积极影响。

4.1 饮食干预(Dietary intervention) 饮食是影响肠道微生物组成和功能的主要外源因素之一,而菌群可通过代谢物和炎症信号调控乳腺癌发生发展。不同饮食模式及特定膳食活性成分均可通过“肠-乳腺轴”影响乳腺肿瘤微环境。首先,从整体视角考量多种食物组合对健康个体影响的整体饮食模式,其对降低乳腺癌发生风险和提高治疗效果

具有重要作用。地中海饮食富含多酚、膳食纤维和不饱和脂肪酸,能够改善肠道微生物结构,增加乳腺组织中乳酸杆菌丰度,并调节胆汁酸和活性代谢物谱,从而降低炎症水平并产生潜在的抗乳腺癌作用;而西方饮食则以高饱和脂肪、高糖和低膳食纤维为特点,常导致肠道菌群失衡,并诱导肿瘤代谢紊乱,进而促进肿瘤发生发展^[32-34]。此外,在三阴性乳腺癌患者中,以低热量、低蛋白、低碳水且模拟空腹代谢状态为特点的模拟禁食饮食(Fasting-mimicking diet, FMD)联合化疗使病理完全缓解率提升至56.6%,显著高于传统化疗的30%~40%,提示饮食干预可能增强肿瘤细胞对治疗的应答,显示出饮食模式在临床转化中的应用前景^[35]。其次,特定天然活性成分也展现了通过调节肠道微生物改善乳腺癌防治的潜力。亚麻籽木酚素可在肠道微生物作用下转化为ENL,调控乳腺miRNA表达并降低乳腺癌发生风险^[36];大豆异黄酮的母源饮食干预可通过调控子代肠道微生物与表观遗传机制,延缓高脂饮食诱导的乳腺癌发生^[37];槲皮素能通过调节肠道微生物与炎症反应,增强T细胞/NK浸润,抑制髓源性抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)与肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)生成,同时靶向血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和维生素D信号通路抑制肿瘤血管生成,进而增强免疫治疗效果^[38];甘草酸则可抵消高脂饮食诱导的菌群失调,抑制LPS/高迁移率族蛋白B1(High mobility group box 1, HMGB1)/NF- κ B信号通路,降低促转移因子S100A8/A9与CCL2表达,从而减少4T1乳腺癌小鼠的转移负担^[21]。此外,生酮饮食(Ketogenic diet, KD)——一种高脂肪、低碳水、适量蛋白质的膳食模式——可通过抑制相关炎症标志物并重塑肿瘤能量代谢(如诱导酮体生成、降低血糖可利用性),增强放疗、化疗和免疫治疗效果。同时, KD伴随的肠道微生物变化被认为可能改善肿瘤免疫微环境并提升治疗敏感性,且与维生素D₃或褪黑素联合使用时在乳腺癌模型中表现出逆转耐药和改善预后的潜力^[39]。

总之,饮食干预不仅通过各种饮食模式(如地中海饮食、KD、模拟禁食饮食)改善乳腺癌的治疗效果,还可借助特定天然活性成分(如亚麻籽木酚素、大豆异黄酮、槲皮素、甘草酸等)调节肠道微生物及相关信号通路,发挥抗肿瘤作用。基于个体化菌群

特征的精准饮食干预有望成为乳腺癌综合治疗的重要辅助策略。

4.2 抗生素优化使用 抗生素在乳腺癌围手术期及系统治疗中广泛应用,用于预防或控制感染。研究表明,抗生素对肠道微生物的长期干扰可破坏长双歧杆菌等有益菌的丰度与功能,可能通过影响免疫细胞的功能与分化,削弱机体对肿瘤的免疫监视能力,并降低对治疗药物的敏感性^[40]。肠道微生物参与药物代谢、免疫调控及雌激素循环,其稳态对化疗、内分泌治疗及免疫治疗的疗效至关重要。抗生素滥用可导致菌群失衡,破坏关键益生菌如嗜黏蛋白阿克曼菌、普氏栖粪杆菌,从而引发免疫抑制、代谢紊乱及炎症反应增强,最终影响肿瘤治疗效果^[41-42]。

研究发现,使用广谱抗生素可显著加速乳腺肿瘤生长,并伴随肥大细胞浸润及促炎因子上调,而补充特定共生菌(如 *Faecalibaculum rodentium*, 一类古菌,在小鼠动物模型中较为常见)可逆转上述效应^[41]。临床研究证实,抗生素暴露与免疫治疗效果下降密切相关。在 I-SPY2 试验中,HER2 阴性乳腺癌患者若在 PD-1 抑制剂(帕博利珠单抗)治疗期间接受抗生素治疗,其残余癌负荷(Residual cancer burden, RCB)显著上升,病理完全缓解率下降约 50%^[43]。在 772 例三阴性乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)患者的回顾性队列研究中,抗生素使用次数与患者总体生存率及肿瘤特异性生存期均呈负相关,提示抗生素相关菌群紊乱可能削弱机体免疫效应并影响患者预后^[42]。此外,抗生素可通过影响肠道微生物相关代谢通路间接降低药物疗效。研究显示,抗生素破坏环磷酸胺依赖的“肠道微生物-免疫轴”,抑制 Th1 型免疫反应与细胞毒性 T 细胞募集^[44];同时,削弱肠道微生物 β -GUS 介导的雌激素去结合反应与肠肝再循环,可能改变靶向雌激素受体信号通路的内分泌治疗(如选择性雌激素受体调节剂)效果,并干扰机体(如乳腺、骨骼等雌激素靶组织)的激素稳态^[45]。

针对以上问题,研究者正探索乳腺癌患者的抗生素优化使用策略:(1)避免在免疫治疗和化疗关键阶段使用广谱抗生素;(2)基于个体感染风险与菌群特征实施个体化短疗程方案;(3)辅以益生菌、益生元或高纤维膳食干预以维持菌群稳态^[46]。因此,未来亟需通过严谨的临床试验,系统阐明抗生素暴露如何通过肠道微生物影响治疗效果,这不仅是构建

“抗生素-肠道微生态-临床疗效”干预模型的基础,也为优化个体化治疗策略指明了方向。

4.3 益生菌和益生元 益生菌是指一类对宿主健康有益的微生物,能够通过维持肠道微生物稳态、强化上皮屏障功能、抑制炎症反应并调节免疫系统,从而促进机体健康^[47-48]。益生元则为益生菌提供生长底物,如低聚果糖、菊粉等。两者通过调节肠道微生态及宿主免疫,已成为乳腺癌预防与治疗中具有潜力的辅助干预手段。

动物实验显示,长期联合使用植物乳杆菌 LS/07 菌株 (*Lactobacillus plantarum* LS/07) 和低聚果糖富集菊粉进行干预,可有效抑制 DMBA 诱导的大鼠乳腺癌发生,增强 CD4⁺T 细胞浸润并下调血清 TNF- α 水平,提示益生菌和益生元的联合使用可通过调节免疫发挥抗肿瘤作用^[49]。在机制层面,小鼠模型中肠上皮维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)缺失会导致菌群失衡、肠屏障通透性增加及炎症反应增强,从而促进乳腺肿瘤形成;而补充丁酸或植物乳杆菌可抑制炎症反应并显著减少肿瘤负荷,揭示了肠道-乳腺轴在乳腺癌发生中的重要作用^[50]。在临床研究中,益生菌干预同样显示出积极作用。一项随机对照试验表明,在接受地中海饮食的超重乳腺癌患者中,联合补充长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum* BB536)和鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* HN001)可显著增加肠道微生物多样性、改善代谢并降低腰围与空腹胰岛素水平,显示出协同改善代谢与肠道健康的作用^[51]。另一项随机双盲临床试验发现,在多西他赛化疗期间补充复合益生菌可有效减轻乳腺癌(I~III期)患者体重与体脂、降低低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)水平并减少代谢变化和减轻肠道微生物失调^[52]。提示益生菌可能通过改善代谢稳态与肠道生态,缓解化疗相关不良反应并提升治疗耐受性。在转化层面,工程化益生菌的概念为精准治疗带来新的可能。通过改造益生菌或肿瘤靶向细菌,使其在肿瘤微环境中释放抗癌分子(如细菌胶原酶),可实现局部免疫激活与药物递送^[53-54]。该策略展示了微生物载体在乳腺癌治疗中的潜力,为开发“生物智能型”辅助疗法提供了新方向。

据此,益生菌和益生元通过调节肠道微生物、强化屏障功能及免疫稳态,不仅有助于改善乳腺癌患者的代谢与治疗效果,还为个体化肿瘤营养与微生态干预提供了科学依据。然而,不同菌株、剂量

及宿主个体差异仍需更多大样本、多中心临床研究加以验证。

4.4 粪菌移植(FMT) FMT通过移植健康供体的肠道微生物以恢复受体的微生态稳态,已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗复发性艰难梭菌感染^[55]。近年来,其在肿瘤免疫治疗中的作用逐渐被证实,尤其是在逆转由菌群紊乱导致的治疗耐药方面展现出巨大潜力。

在HER2阳性乳腺癌模型中,抗生素诱导的肠道微生物群紊乱显著削弱了曲妥珠单抗的抗肿瘤效应。将来自抗生素处理小鼠的粪菌移植至健康受体小鼠,观察到抗生素导致其肿瘤组织中CD4⁺T细胞及颗粒酶B阳性细胞的浸润减少、树突状细胞(DC)活化下降,以及在曲妥珠单抗治疗时IL-12p70的释放减少,进而削弱抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC),证实肠道微生物群紊乱可能导致曲妥珠单抗疗效下降^[13]。这一因果关系的证实,为未来将FMT作为干预手段、重塑菌群以提高HER2阳性乳腺癌疗效提供了坚实的理论依据。在激素受体阳性乳腺癌小鼠模型中,将已发生菌群紊乱的供体小鼠的粪菌移植至健康受体小鼠,可诱导后者乳腺组织出现慢性炎症、纤维化和髓系细胞浸润,并显著促进肿瘤细胞向肺及淋巴结播散;相反,移植来自健康供体小鼠的粪菌则未观察到上述效应^[56]。表明肠道微生物群紊乱本身可能驱动肿瘤侵袭性表型的形成,通过FMT重建健康菌群则有望成为降低激素受体阳性乳腺癌转移风险的潜在干预策略。肠道微生物群紊乱的危害同样体现在治疗相关并发症中。一项FMT实验证实,来源于化疗后体重增加患者的菌群通过FMT定植于无菌小鼠后,可独立诱发葡萄糖耐量受损、血脂代谢紊乱及系统性炎症水平增加,提示肠道微生物群是化疗相关代谢并发症的潜在驱动因素^[57]。值得注意的是,菌群重塑亦可转化为治疗优势。减重手术后形成的肠道微生物通过粪菌移植可显著增强乳腺癌对PD-1抑制剂的应答。移植来自减重术后小鼠供体的粪菌可显著降低受体小鼠的肿瘤负荷、增强 α PD-1疗效,其机制与支链氨基酸(Branched-chain amino acids, BCAA)介导的自然杀伤T细胞活化及抗肿瘤免疫增强有关^[58]。这一发现揭示了FMT在肿瘤免疫治疗中的潜在应用价值,通过移植减重术后个体的“健康

化”菌群,或可为提升乳腺癌免疫治疗疗效提供新策略。

总之,FMT通过重塑肠道微生物与宿主免疫代谢通路,在乳腺癌免疫治疗、化疗及代谢干预中展现出多重潜力。未来研究应聚焦于菌群来源安全性、供体筛选标准及特定功能菌株的精准重建。结合CRISPR-Cas9等基因编辑技术对益生菌进行靶向改造,有望实现更安全、更可控的“定制化FMT”,推动其在乳腺癌个体化治疗中的临床转化^[59]。

4.5 人工智能(AI)与纳米技术 近年来,AI与纳米技术的快速发展为“肠道微生物-乳腺癌轴”研究及肠道微生物靶向干预提供了新思路。AI能够从庞大的宏基因组、代谢组及免疫组数据中识别与乳腺癌发生、免疫反应或药物敏感性相关的关键菌群;纳米技术则为这些靶点的精准递药、益生菌保护及微生态重塑提供了可工程化的实现路径。两者结合为以肠道微生物为靶点的乳腺癌精准干预提供了新的技术手段,并为疗效预测和个体化治疗奠定了基础^[60-61]。

在AI领域,机器学习与深度学习算法已被广泛应用于构建基于肠道菌群的乳腺癌风险预测及治疗反应评估模型。研究表明,随机森林与支持向量机算法可基于菌群丰度预测雌激素代谢失衡及炎症相关亚型;卷积神经网络(Convolutional neural network, CNN)模型能够结合代谢组与免疫数据识别对免疫检查点治疗反应敏感的菌群^[60,62-63]。这些算法为筛选具有干预潜力的“关键菌种”及其代谢通路提供了量化依据,并为饮食、益生菌或药物联合干预策略奠定了数据基础。在纳米技术方面,纳米材料不仅作为药物载体参与乳腺癌治疗,还可靶向调节肠道微生态。多项研究发现,二氧化钛、银和氧化锌等纳米颗粒可显著影响短链脂肪酸生成与肠道黏膜屏障功能,从而间接改变肿瘤相关免疫环境^[61,64-65]。同时,利用pH敏感或菌酶可降解的纳米载体,可实现抗肿瘤药物在结肠或回肠的定向释放,避免上消化道降解并维持菌群稳定。工程化益生菌经纳米包封后能增强定植能力与耐酸性,协助恢复因化疗或激素治疗导致的菌群失衡,改善免疫稳态^[66-67]。例如,聚乙二醇修饰脂质体及聚合物纳米颗粒在靶向乳腺癌相关代谢通路时,表现出更高的生物利用度与较低的全身毒性。此外,AI与纳米技术的融合正在催生“智能微生态干预”新模式。AI可用于预测纳米载体在肠道内的扩散及与微生物

群互作规律,优化粒径、表面电荷与靶向配体设计,实现个体化递送;同时结合实时传感技术与AI反馈算法,可根据菌群代谢或炎症状态动态调控药物释放速率^[68]。这种智能化系统为实现“乳腺癌-肠道微生物-免疫轴”的精准干预提供了新的策略框架。

AI赋能的数据整合与预测能力使肠道微生物成为乳腺癌精准医学的重要环节;纳米技术的药物递送与保护功能,则为菌群干预提供了可操作平

台。两者结合有望实现对乳腺癌的微生物生态重塑-免疫优化-药物增敏三重协同,成为未来综合治疗体系的重要方向。

综上所述,多种靶向肠道微生物的干预方式可通过重塑肠道微生物生态,协同调控肿瘤免疫、药物代谢及雌激素代谢等关键通路,从而影响乳腺癌的发生发展及治疗策略(图2)。

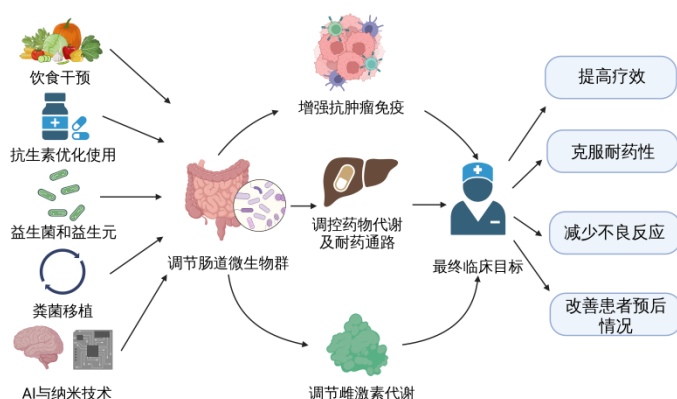


图2 各种乳腺癌新型治疗策略的作用靶点示意图

5种靶向肠道微生物群的创新治疗策略主要包括饮食干预、抗生素优化使用、益生菌和益生元、粪菌移植和AI与纳米技术。通过调节肠道微生物群,增强抗肿瘤免疫、调控药物代谢及耐药通路,以及调节雌激素代谢,最终提高疗效、克服耐药性、减少不良反应并改善患者预后。

5 小结与展望

肠道微生物作为机体代谢与免疫的重要调控因素,在乳腺癌的发生、进展及治疗效果中发挥关键作用。研究表明,菌群可通过调控雌激素代谢和免疫反应深度影响肿瘤进展:雌激素代谢相关菌群及其关键酶β-葡萄糖醛酸苷酶与激素依赖型乳腺癌发生发展密切相关,免疫相关菌群及其代谢物(如SCFAs、次级胆汁酸)则在塑造肿瘤免疫微环境中具有双向调节作用。

在干预层面,饮食调整、抗生素合理使用、益生菌和益生元补充及FMT等措施,均可通过重塑菌群结构和改善宿主免疫代谢状态提高治疗敏感性。新兴的工程化益生菌、CRISPR改造及纳米药物递送技术,使干预策略逐步向靶向化与个体化重建转变。AI与纳米技术的结合为“肠道微生物-乳腺癌轴”研究带来新机遇,为精准微生物生态干预提供了技术支撑。

然而,肠道微生物与乳腺癌的关系仍面临机制

复杂、因果联系不明及临床验证不足等挑战。未来研究应聚焦多组学整合与AI分析,揭示关键菌群及调控通路;同时发展工程化与纳米化干预策略,结合大样本临床验证和个体化评估体系,系统推动乳腺癌微生物生态精准治疗策略的临床转化。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Tian K, Jing D, Lan J, et al. Commensal microbiome and gastrointestinal mucosal immunity: harmony and conflict with our closest neighbor[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(7):e1316.
- [3] Fernández M F, Reina-Pérez I, Astorga J M, et al. Breast cancer and its relationship with the microbiota[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(8):1747.
- [4] Yang Q, Wang B, Zheng Q, et al. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer ther-

- apy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(15): e2207366.
- [5] Addissouky T A, El Tantawy El Sayed I, Ali M M A, et al. Harnessing innovation for the future of breast cancer management[J]. *Clin Res Oncol*, 2023, 1(1): 10–17.
- [6] Samavat H, Kurzer M S. Estrogen metabolism and breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 231–243.
- [7] Kumari N, Kumari R, Dua A, et al. From gut to hormones: unraveling the role of gut microbiota in (*Phyto*) estrogen modulation in health and disease[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(6): e2300688.
- [8] Larnder A H, Manges A R, Murphy R A. The estrobolome: Estrogen-metabolizing pathways of the gut microbiome and their relation to breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(4): 599–613.
- [9] Hu S, Ding Q, Zhang W, et al. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2236749.
- [10] Ervin S M, Li H, Lim L, et al. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(49): 18586–18599.
- [11] Urbaniak C, Gloor G B, Brackstone M, et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(16): 5039–5048.
- [12] Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy[J]. *Cancers*, 2019, 11(1): 38.
- [13] Di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2195–2206.
- [14] Simpson R C, Shanahan E R, Batten M, et al. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2344–2352.
- [15] Li H, Dong T, Tao M, et al. Fucoïdan enhances the anti-tumor effect of anti-PD-1 immunotherapy by regulating gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2024, 15(7): 3463–3478.
- [16] 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.
- [17] Ma W, Zhang L, Chen W, et al. Microbiota enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-secreted BFT-1 promotes breast cancer cell stemness and chemoresistance through its functional receptor NOD1[J]. *Protein Cell*, 2024, 15(6): 419–440.
- [18] Tarasenko N, Nudelman A, Tarasenko I, et al. Histone deacetylase inhibitors: the anticancer, antimetastatic and antiangiogenic activities of AN-7 are superior to those of the clinically tested AN-9 (Pivanex) [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(7): 703–716.
- [19] Yang Y, Ye M, Song Y, et al. Gut microbiota and SCFAs improve the treatment efficacy of chemotherapy and immunotherapy in NSCLC [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025, 11(1): 146.
- [20] Tong Y, Lou X. Interplay between bile acids, gut microbiota, and the tumor immune microenvironment: mechanistic insights and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1638352.
- [21] Qiu M, Huang K, Liu Y, et al. Modulation of intestinal microbiota by glycyrrhizic acid prevents high-fat diet-enhanced pre-metastatic niche formation and metastasis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 945–957.
- [22] Viswanathan S, Parida S, Lingipilli B T, et al. Role of gut microbiota in breast cancer and drug resistance[J]. *Pathogens*, 2023, 12(3): 468.
- [23] An J, Kwon H, Lim W, et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles enhance the efficacy of endocrine therapy in breast cancer cells[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 2030.
- [24] Schettini F, Fontana A, Gattazzo F, et al. Faecal microbiota composition is related to response to CDK4/6-inhibitors in metastatic breast cancer: a prospective cross-sectional exploratory study[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 191: 112948.
- [25] Su J, Li D, Chen Q, et al. Anti-breast cancer enhancement of a polysaccharide from spore of *Ganoderma lucidum* with paclitaxel: suppression on tumor metabolism with gut microbiota reshaping[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3099.
- [26] Wu H, Liu J, Zhang X H, et al. The combination of flaxseed lignans and PD-1/PD-L1 inhibitor inhibits breast cancer growth *via* modulating gut microbiome and host immunity[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 80: 101222.
- [27] Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8⁺ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14430.
- [28] Hinshaw D C, Swain C A, Chen D, et al. Hedgehog blockade remodels the gut microbiota and the intestinal effector CD8⁺ T cells in a mouse model of mammary carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(11): 1236–1244.

- [29] Parida S, Wu S, 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.
- [30] Wang Z, Li L, Wang S, et al. The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metabolisms in cancer prevention and therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1025860.
- [31] Cheng W Y, Wu C Y, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe?[J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1867–1876.
- [32] Newman T M, Vitolins M Z, Cook K L. From the table to the tumor: the role of Mediterranean and western dietary patterns in shifting microbial-mediated signaling to impact breast cancer risk[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2565.
- [33] Soto-Pantoja D R, Gaber M, Arnone A A, et al. Diet alters entero-mammary signaling to regulate the breast microbiome and tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(14): 3890–3904.
- [34] Shively C A, Register T C, Appt S E, et al. Consumption of Mediterranean versus western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(1): 47–56.
- [35] Goncalves M D, Iyengar N M. Fueling metabolic disruption *via* FMD to boost chemotherapy in TNBC[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 305–306.
- [36] Wu D, Thompson L U, Comelli E M. Cecal microbiota and mammary gland microRNA signatures are related and modifiable by dietary flaxseed with implications for breast cancer risk[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0229023.
- [37] Chen M, Li S, Arora I, et al. Maternal soybean diet on prevention of obesity-related breast cancer through early-life gut microbiome and epigenetic regulation[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109119.
- [38] Fang L, Gao D, Wang T, et al. From nature to clinic: Quercetin's role in breast cancer immunomodulation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1483459.
- [39] Wan S, Zhou X, Xie F, et al. Ketogenic diet and cancer: multidimensional exploration and research[J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(4): 1010–1024.
- [40] Arnone A A, Ansley K, Heeke A L, et al. Gut microbiota interact with breast cancer therapeutics to modulate efficacy[J]. *EMBO Mol Med*, 2025, 17(2): 219–234.
- [41] McKee A M, Kirkup B M, Madgwick M, et al. Antibiotic-induced disturbances of the gut microbiota result in accelerated breast tumor growth[J]. *iScience*, 2021, 24(9): 103012.
- [42] Ransohoff J D, Ritter V, Purington N, et al. Antimicrobial exposure is associated with decreased survival in triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2053.
- [43] Kulkarni A A, Jain A, Jewett P I, et al. Association of antibiotic exposure with residual cancer burden in HER2-negative early stage breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1): 24.
- [44] 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.
- [45] Plottel C S, Blaser M J. Microbiome and malignancy[J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 10(4): 324–335.
- [46] Ye Z, Liang L, Xu Y, et al. Probiotics influence gut microbiota and tumor immune microenvironment to enhance anti-tumor efficacy of doxorubicin[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024, 16(2): 606–622.
- [47] Wan M L Y, Forsythe S J, El-Nezami H. Probiotics interaction with foodborne pathogens: a potential alternative to antibiotics and future challenges[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(20): 3320–3333.
- [48] Summer M, Sajjad A, Ali S, et al. Exploring the underlying correlation between microbiota, immune system, hormones, and inflammation with breast cancer and the role of probiotics, prebiotics and postbiotics[J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(4): 145.
- [49] Kassayová M, Bobrov N, Strojny L, et al. Preventive effects of probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* and dietary fiber in chemically-induced mammary carcinogenesis[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 4969–4975.
- [50] Zhang Y G, Xia Y, Zhang J, et al. Intestinal vitamin D receptor protects against extraintestinal breast cancer tumorigenesis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2202593.
- [51] Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, et al. Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial[J]. *Nutrition*, 2020, 74: 110749.
- [52] Juan Z, Qing Z, Liang Y, et al. Probiotics for the treatment of docetaxel-related weight gain of breast cancer patients—a single-center, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 762929.
- [53] Li H R, Ye B C. Engineered probiotic-mediated intratumoral delivery and controlled release of bacterial collage-

- nase for cancer therapy[J]. Synth Syst Biotechnol, 2025, 10(1):226-236.
- [54] Vincent R L, Gurbatri C R, Li F, et al. Probiotic-guided CAR-T cells for solid tumor targeting [J]. Science, 2023, 382(6667):211-218.
- [55] Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503:90-98.
- [56] Buchta Rosean C, Bostic R R, Ferey J C M, 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.
- [57] Uzan-Yulzari A, Morr M, Tareef-Nabwani H, et al. The intestinal microbiome, weight, and metabolic changes in women treated by adjuvant chemotherapy for breast and gynecological malignancies [J]. BMC Med, 2020, 18(1):281.
- [58] Bohm M S, Joseph S C, Sipe L M, et al. The gut microbiome enhances breast cancer immunotherapy following bariatric surgery [J]. JCI Insight, 2025, 10(11):e187683.
- [59] Oh J H, van Pijkeren J P. CRISPR-Cas9-assisted recombineering in *Lactobacillus reuteri* [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(17):e131.
- [60] Hernández Medina R, Kutuzova S, Nielsen K N, et al. Machine learning and deep learning applications in microbiome research[J]. ISME Commun, 2022, 2:98.
- [61] Li X, Wei H, Qi J, et al. Interactions of nanomaterials with gut microbiota and their applications in cancer therapy[J]. Sensors (Basel), 2023, 23(9):4428.
- [62] Ghannam R B, Techtmann S M. Machine learning applications in microbial ecology, human microbiome studies, and environmental monitoring [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19:1092-1107.
- [63] Mathieu A, Leclercq M, Sanabria M, et al. Machine learning and deep learning applications in metagenomic taxonomy and functional annotation[J]. Front Microbiol, 2022, 13:811495.
- [64] Ma Y, Zhang J, Yu N, et al. Effect of nanomaterials on gut microbiota[J]. Toxics, 2023, 11(4):384.
- [65] Wang X, Cui X, Wu J, et al. Oral administration of silver nanomaterials affects the gut microbiota and metabolic profile altering the secretion of 5-HT in mice [J]. J Mater Chem B, 2023, 11(9):1904-1915.
- [66] Tang M, Li S, Wei L, et al. Do engineered nanomaterials affect immune responses by interacting with gut microbiota? [J]. Front Immunol, 2021, 12:684605.
- [67] Khurana A, Hartmann P. Gut microbiome-specific nanoparticle-based therapeutics for liver diseases [J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(27):109105.
- [68] Samathoti P, Kumarachari R K, Bukke S P N, et al. The role of nanomedicine and artificial intelligence in cancer health care: individual applications and emerging integrations—a narrative review [J]. Discov Oncol, 2025, 16(1):697.

(收稿:2025-08-07)(修回:2025-12-26)

(责任编辑:尹丹)