

· 综述 ·

# 基于肠道菌群探讨乳腺癌从脾论治的作用机制

孙心悦<sup>1,2</sup>, 葛梦迪<sup>1</sup>, 王宽宇<sup>1,3</sup>, 贺紫薇<sup>1</sup>

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 哈尔滨市中医医院, 黑龙江 哈尔滨 150076;
3. 黑龙江中医药大学附属第一医院外二科, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:**乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤发病率之首。近年来越来越多的研究表明肠道微生态与乳腺癌的发生密切相关。中医学理论中“从脾论治”涉及“脾主运化、脾主升清、脾藏意主思、脾为之卫”诸多方面,肠道菌群与上述生理职能具有颇高相似性。故本文基于肠道菌群探讨从脾论治乳腺癌的科学内涵,为中医学从脾论治乳腺癌提供分子机制层面的依据,以期拓宽乳腺癌的中西医诊疗思路。

**关键词:** 肠道菌群; 乳腺癌; 从脾论治; 雌激素; 表观遗传; 微生物群

**中图分类号:** R259 R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)05-0788-05

## Study on the mechanism of treating breast cancer from spleen based on intestinal flora

SUN Xinyue\*, GE Mengdi, WANG Kuanyu, HE Ziwei

\* Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Corresponding author: WANG Kuanyu, E-mail: wangkuanyu\_1964@163.com

**Abstract:** Breast cancer is a global problem that jeopardizes women's health, and its incidence ranks the first female malignant tumors. Recently, more and more studies have shown a significant association between intestinal microecology and the development of breast cancer. In Chinese medicine theory, "treating from the spleen" involves "the spleen is the master of transportation, the spleen is the master of ascending and clearing, the spleen is the master of thinking, and the spleen is the guardian", and the intestinal microecology has a high similarity with the above physiological functions. Therefore, based on the intestinal flora, this article would discuss the scientific connotation of treating breast cancer with the spleen theory, and provide the molecular mechanism of breast cancer treatment with the spleen theory for Chinese medicine, with the aim of broadening the ideas of Chinese and Western medical diagnosis and treatment of breast cancer.

**Keywords:** Intestinal flora; Breast cancer; Treatment from spleen; Estrogen; Epigenetic inheritance; Microbiota

**Fund program:** General Project of Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation (H2018054); Heilongjiang Provincial Famous Chinese Medicine Expert Inheritance Studio Construction Project ([2020]55); Scientific Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (20220404010995); Heilongjiang Provincial Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine (ZHY 2022-002)

肠道菌群(intestinal flora)即肠道微生物群,其在人体正常发育和生理过程中扮演着重要角色,在疾病的发生发展中亦起到决定作用。研究表明,肠道微生物群参与宿主诸多生物学过程,如调节免疫功能、参与能量合成、影响新陈代谢等<sup>[1]</sup>。肠道菌群的稳定状态受到宿主摄取食物、药物和罹患疾病等诸多因素的影响,当菌群失调时,不仅会改变肠道内的

生理环境,还可能通过免疫和代谢等途径影响人体肠外组织器官的生理状态,从而引起各部位肿瘤的发生。越来越多的研究发现肠道微生物群可以影响乳腺癌的发生发展<sup>[2-3]</sup>。中医学认为“脾为后天之本”,诸多疾病的发生与脾的生理功能失调密切相关,肠道菌群对应中医脾系范畴,故维持肠道菌群平衡可以看作是中医从脾论治思想的现代医学体现<sup>[4]</sup>。《内

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.05.037

**基金项目:** 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2018054); 黑龙江省级名中医专家传承工作室建设项目([2020]55号); 黑龙江省卫生健康委科研课题(20220404010995); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2022-002)

**通信作者:** 王宽宇, E-mail: wangkuanyu\_1964@163.com

**出版日期:** 2024-05-20

经》载：“女子乳头属肝，乳房属胃”，揭示了乳房与脾胃的密切关系，为从脾论治乳腺疾病奠定了理论基础。研究发现乳腺癌的发生与雌激素代谢、免疫炎症反应、表观遗传失调等众多生物学过程密切相关。故笔者将结合近年来基于肠道菌群对乳腺癌的研究文献，探讨从脾论治乳腺癌的作用机制，以期为中西医结合治疗乳腺癌开拓新的思路。

## 1 肠道菌群与乳腺癌的相关性

**1.1 肠道菌群与乳腺癌概述** 近年来，随着分子生物学、基因组学、生物信息分析技术和高通量测序技术的迅速发展，肠道菌群的研究取得了长足的进展<sup>[5]</sup>。肠道菌群及其代谢产物在维持宿主肠道动态平衡和影响诸多疾病的发展中起关键作用，其中包括调节代谢表型、影响上皮组织以及干预宿主固有免疫等。流行病学调查显示，肠道菌群失调不仅与肠道肿瘤有关，还与肠外肿瘤（如乳腺癌等）关系密切，其途径包括降解肿瘤抑制基因产物的毒力因子、破坏DNA毒素、产生氧化应激、激活促炎机制、改变细胞增殖和存活途径等<sup>[6]</sup>。肠道菌群失调会导致肠道功能障碍，进而引起炎症反应、代谢紊乱、免疫失调等，此失调也会通过微生物易位或代谢紊乱而引发肠外疾病，例如乳腺癌。

**1.2 肠道菌群与乳腺菌群** 研究认为乳腺癌的发生可能受到自身乳腺微生物群和肠道微生物群的共同影响<sup>[7]</sup>。有学者认为肠道微生态可以影响乳腺微生态，其途径可能与哺乳和性接触有关<sup>[8]</sup>。Parida等<sup>[9]</sup>研究发现乳腺微生物群落可以与宿主细胞进行交流，诱导下游信号通路进而调节乳腺癌生长和转移。由此可见，乳腺内微生物群与肠道菌群关系紧密，且共同调控乳腺癌的发生发展。肠道菌群多样性与乳腺癌风险相关，肠道菌群可以通过调节诸多因素来影响乳腺癌的发生发展<sup>[10]</sup>。Luu等<sup>[11]</sup>从31例早期乳腺癌患者的粪便中提取细菌DNA，针对细菌群特异性进行16SrRNA测序并结合临床特征进行分析，发现某些细菌菌群的百分比和绝对数量在不同临床分期存在显著差异，此亦提示了肠道菌群与乳腺癌发生的相关性。

### 1.3 肠道菌群在乳腺癌中的作用机制

**1.3.1 影响雌激素代谢** 雌激素与乳腺癌关系密切。肠黏膜中影响雌激素代谢的微生物统称为雌激素组，如柔嫩梭菌、球形梭菌、瘤胃球菌科及埃希杆菌属/志贺杆菌属等，这些细菌可以使结合型雌激素转化为游离的活性形式，通过肠肝循环增加肠道雌激素在血液中的重吸收<sup>[12]</sup>。如若肠道微生态平衡被打破，雌激素代谢就会受到干扰从而引起雌激素相关的乳腺癌的发生。研究表明肠道微生物产生的 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶可通过调节循环雌激素水平参与乳腺癌的发生<sup>[13-14]</sup>。内源性雌激素是乳腺癌的主要参与者，特别是在绝经后，肠道微生物编码的酶能够与结合雌激素代谢物偶联，将它们以生物活性的形式推回肠肝循环<sup>[15]</sup>。此外，肠道微生物还能分解原本难以消化的膳食多酚，合成雌激素样化合物或雌激素模拟物，表现出不同的雌激素效力，通过介导类固醇激素的代谢和生物活性雌激素模拟物的合成在乳腺癌的发生发展中发挥作

用。He等<sup>[16]</sup>使用16SrRNA基因测序、靶向代谢组学和细胞培养等综合方法分析了绝经前乳腺癌患者肠道菌群和代谢物的变化，发现健康的绝经前妇女与绝经前乳腺癌患者中肠道菌群的组成及其生关系存在显著差异，主要表现在产生短链脂肪酸（SCFA）的细菌丰度降低及产生SCFA的酶的减少。Goedert等<sup>[17]</sup>应用16SrRNA测序技术分析了48例绝经后乳腺癌患者的肠道菌群特征，与健康组相比，乳腺癌患者肠道菌群结构亦发生显著改变。由此推测，肠道菌群可能通过影响宿主雌激素水平参与乳腺癌的发生。

**1.3.2 调控免疫炎症反应** 调控肠道菌群是癌症治疗中的一把双刃剑。一方面，肠道菌群通过促进炎症或通过其对组织重塑和黏膜免疫的影响来调节局部肿瘤微环境，从而促进肿瘤的发生和进展<sup>[18]</sup>；另一方面，一些肠道微生物可以调节抗癌免疫反应，保护宿主免受不适当的炎症侵害<sup>[19]</sup>。研究表明，肠道细菌通过病原体相关分子模式（PAMP）起作用<sup>[20]</sup>，PAMPs调节Toll样受体（TLR），这些受体负责防御入侵宿主的病原体，并激活导致免疫和炎症基因诱导的信号通路，PAMP还负责诱导T细胞、B细胞，将CD4<sup>+</sup>T细胞分化成Treg和Th17细胞，这些细胞返回肠道或进入体循环，从而影响不同水平的免疫力，诱导慢性炎症，干扰宿主细胞的增殖与凋亡，促进肿瘤的发生。Pabst等<sup>[21]</sup>研究发现乳腺癌患者和健康人群肠道IgA<sup>+</sup>菌群组成显著不同，乳腺癌患者中IgA<sup>+</sup>菌群多样性显著降低。临床观察证实，在一些难治性、转移性或三阴性乳腺癌患者中使用抗程序性细胞死亡蛋白1（抗PD-1）治疗具有一定的临床疗效<sup>[22]</sup>。相关研究发现，肠道菌群可能参与抗PD-1通路进而抑制癌症的发生。因此，肠道菌群可能通过改变宿主免疫状态进一步影响乳腺癌的发生与预后<sup>[23]</sup>。

**1.3.3 引起表观遗传失调** 表观遗传是指在没有发生DNA序列改变的情况下，基因的表达发生了可遗传的改变，其与乳腺癌的发生也密切相关<sup>[24]</sup>。肠道微生物群是表观遗传失调的影响因素之一，它能够与乳腺肿瘤相互作用，产生低分子量的生物活性物质（如叶酸、短链脂肪酸和生物素），进而参与表观遗传过程<sup>[25]</sup>。虽然肠道菌群和表观遗传修饰的研究不断增加，但当前两者关联的主要证据仅集中在DNA甲基化和免疫系统的组蛋白修饰上<sup>[26]</sup>。

**1.3.4 参与化疗药物代谢、降低副反应** 肠道菌群可以调节宿主对化疗药物的代谢及副反应<sup>[27]</sup>。基于肠道菌群与化疗药物的研究发现，肠道菌群与萜烯类、环磷酰胺、紫杉醇、铂类等乳腺癌常用化疗药物间交互影响，数十种药物被肠道微生物组进行代谢，比如植物红曲霉通过还原性去糖基化机制将多柔比星降解，阿霉素被肺炎克雷伯菌和大肠杆菌降解，金黄色葡萄球菌在厌氧条件下对多柔比星进行去糖基化，此研究表明肠道菌群可以修饰或降解抗肿瘤药物<sup>[28]</sup>。

## 2 基于肠道菌群探讨从脾论治乳腺癌的相关机制

**2.1 脾主运化** 脾主运化水谷，水谷即饮食物，早有报道饮食被认为是塑造肠道微生物群的主要因素<sup>[29]</sup>。传统中医学

中并无“肠道菌群”一词的相关阐述,但在中医理论中,脾被视为人体消化系统的中心,主要负责转化和运输水谷精微。研究表明在所有影响肠道微生物的因素中,饮食是最有影响力和最易改变的,益生元、膳食纤维、短链脂肪酸和其他生物活性化合物都是重要的饮食成分,有助于肠道中益生菌的生长,可以预防癌症和促进人类健康<sup>[30]</sup>。基于孟德尔随机化研究表明,摄入干果可以降低ER阳性和ER阴性乳腺癌的风险,摄入新鲜水果可以降低ER阴性乳腺癌的风险<sup>[31]</sup>。研究证实,富含木脂素食物(如干果、水果等)的饮食干预可对乳腺癌起到预防及治疗的积极作用,肠道菌群可以将膳食木脂素转化为具有生物活性的肠木脂素(即肠内酯和肠二醇),具有抗炎和抗氧化的作用<sup>[32]</sup>。饮食不仅能影响肠道菌群,同时还可以影响乳腺组织特异性微生物群,基于灵长类动物实验观察发现地中海饮食的乳腺组织乳酸杆菌丰度比西方饮食组高约10倍,而乳酸杆菌是乳腺癌的负调节剂<sup>[33]</sup>。以此而观,“水谷-脾”的关系类似“饮食-菌群”的关系,饮食会影响肠道微生态及乳腺微生物组成。反之,肠道菌群分解食物的代谢产物也会影响机体<sup>[34]</sup>。基于中医治疗乳腺癌用药规律的数据挖掘发现,治疗乳腺癌的众方中,使用药物频次之首是白术。白术可以很好的改善饮食不良的情况,其在《本草通玄》中记载:“补脾胃之药,更无出其右者……故不能食者……皆用之也。”现代医学证明,白术提取物可以恢复小鼠肠道菌群的平均相对丰度,并治疗肠道菌群失衡<sup>[35]</sup>。由此可见,脾主运化是饮食物与肠道菌群相互作用的理论基础,干预肠道菌群进而影响乳腺癌预后是中医从脾论治乳腺癌的具体体现。

**2.2 脾主升清** 脾主升清,指脾运化的水谷精微物质,经其上升的脾气,向上散布于心肺,以化生气血,向四旁散布于他脏,以濡养周身。有学者认为维稳肠道菌群是脾主升清功能正常运转的重要保障<sup>[36]</sup>。若肠道菌群失衡则脾气不升,脾不升清,则胃不降浊,浊气在内,郁毒内生,引发癌肿。升提脾气,是治疗癌症疾病的常见治疗策略,补中益气汤出自于李东垣的《脾胃论》,是补气升阳的经典名方。大量研究证实补中益气汤在治疗恶性肿瘤相关疾病中疗效卓越<sup>[37]</sup>。实验研究证实,补中益气汤可以改善各种方法诱导的小鼠脾虚模型的肠道菌群结构,如显著降低瘤胃球菌属的丰度并下调副拟杆菌属丰度,且能调节肠道免疫状态,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平,同时升高IFN- $\gamma$ 、IL-2水平,这可能与补中益气汤对脾虚型癌症性疾病发挥积极作用有关<sup>[38]</sup>。可见,脾之升清是维持肠道菌群平衡的重要前提,从脾论治,升举清阳是维稳肠道菌群的有力手段。

**2.3 脾藏意主思** “脾在志主思”、“脾藏意”说明人的精神意识思维活动受到脾的调节,“忧思伤脾”说明过多的思虑又可损伤脾脏。思虑、忧愁等精神活动与脾的关系非常密切,且相互影响。现代医学研究与此观点相似,研究发现,精神心理的正常与否与肠道微生物群的组成和功能有关,而中枢神经系统(CNS)的异常又会造成肠道菌群的失衡,两者构成双向通讯系统<sup>[39]</sup>。脾虚则“意”不足,进而影响情绪稳定,抑郁焦虑的情绪又会反过来影响神经系统对肠道菌群的调控,进而引发诸疾,如乳腺癌。以上理论均强调了脾与精神活动的密切

关系及精神心理因素对于肠道菌群的影响。李秀川等<sup>[40]</sup>在基于乳腺癌患者抑郁焦虑人群肠道菌群的研究中发现其肠道菌群结构与无情绪异常人群存在显著差异。李松泽等<sup>[41]</sup>也发现乳腺癌患者抑郁症状与肠道菌群中的乳杆菌属、拟杆菌目、克雷伯菌属均具有相关性。基于肠道菌群测序技术发现针刺可以改变乳腺癌化疗后患者的肠道菌群种类及丰度,并调节神经相关代谢物(N-甲基烟酰胺、 $\beta$ -甘油磷酸、牛磺酸和亚牛磺酸等)的代谢途径,其抗疲劳机制可能与上述肠道菌群-肠-脑轴密切相关<sup>[42]</sup>。因此,肠道菌群-肠-脑轴从一方面解释了中医“脾藏意主思”的科学内涵,也为从脾论治乳腺癌提供了更多现代医学证据。

**2.4 脾为之卫** 《灵枢》:“脾者,主为卫,使之迎粮”,此指脾在中医理论中参与防卫。这个过程可以类比于人体肠道菌群参与肌体免疫防御功能。具体而言,肠道菌群影响机体的免疫系统,包括调节免疫细胞的发育,影响免疫反应的平衡等,肠道菌群的失调可能导致免疫系统的异常激活或抑制,进而引发炎症性疾病或自身免疫性疾病<sup>[43]</sup>。越来越多的研究报告肠道菌群可通过调节肿瘤微环境(TME)对肿瘤免疫产生重要影响,肠道菌群与多种免疫细胞密切相关,如T淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞,某些细菌,例如阿克曼西亚黏液菌和罗伊乳杆菌,已经显示出改善肿瘤免疫的效果<sup>[44]</sup>。故“脾为之卫”是肠道菌群参与肌体免疫功能的中医思想总结,从脾论治乳腺癌为干预肠道菌群调节肌体免疫水平提供了可能。

**2.5 治脾中药干预肠道菌群治疗乳腺癌** 近年来,众多医家提出从脾论治乳腺癌理论<sup>[45]</sup>。基于脾虚患者肠道微生态的研究发现脾虚患者的肠道厌氧菌减少,肠道菌群明显失衡。孟德尔随机化分析乳腺癌与肠道菌群的关系发现,沙门菌属对乳腺癌有直接影响<sup>[46]</sup>。故从脾论治中药可以调整脾虚状态下的肠道微生态,进而干预乳腺癌的侵袭与转移。蒋瑜<sup>[47]</sup>在对健脾药茯苓的抗乳腺癌活性及机制的研究中发现,茯苓醇可以提高乳腺癌小鼠肠道菌群的 $\alpha$ 和 $\beta$ 多样性,将菌群种类调整到更接近正常小鼠的菌群水平。汤如莹等<sup>[48]</sup>针对灵芝孢子对脾虚证小鼠能量代谢和免疫功能的影响研究发现,灵芝孢子药性微温,具有健脾功效。源自灵芝孢子胚层破碎孢子(ESG)所富含的多糖提取物可以通过重建肠道微生物组抑制PD-1/CTLA-4信号通路和耗尽细胞毒性T细胞来抑制乳腺癌。中医学者亦认为疏肝健脾类方剂可以通过干预肠道菌群与肿瘤微环境影响乳腺癌的进展。由此可见,从脾论治乳腺癌可以改变脾虚患者肠道菌群状态进而影响疾病的预后。

### 3 结语与展望

尽管从脾论治乳腺癌的理论依据有一定的科学合理性,但目前仍需更多的临床和实验研究来验证和深入探索这一观点。乳腺癌病理因素复杂,治疗需要综合考虑,包括肿瘤类型、分期、个体差异等。因此,在临床实践中,应立足中医经典,结合现代研究,为中西医结合治疗乳腺癌探索出更多新颖有效的治疗策略。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [2] Komorowski AS, Pezo RC. Untapped “-omics”: the microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 179(2): 287-300.
- [3] Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, et al. Breast cancer and its relationship with the microbiota[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(8): E1747.
- [4] 吕怡, 蒋鹏飞, 刘培, 等. 基于肠道菌群探讨从脾论治青光眼[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5721-5725.
- Lyu Y, Jiang PF, Liu P, et al. Discussion on treatment of glaucoma from the spleen based on the intestinal microflora[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(10): 5721-5725.
- [5] Chen YW, Zhou JH, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 625913.
- [6] Álvarez-Mercado AI, Del Valle Cano A, Fernández MF, et al. Gut microbiota and breast cancer: the dual role of microbes [J]. Cancers, 2023, 15(2): 443.
- [7] Xuan CY, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e83744.
- [8] Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer[J]. Genes Dis, 2021, 8(5): 581-589.
- [9] Parida S, Sharma D. The power of small changes: comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(2): 392-405.
- [10] Terrisse S, Zitvogel L, Kroemer G. Impact of microbiota on breast cancer hormone therapy[J]. Cell Stress, 2023, 7(3): 12-19.
- [11] Luu TH, Michel C, Bard JM, et al. Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histoprognostic grade in patients with early-stage breast cancer [J]. Nutr Cancer, 2017, 69(2): 267-275.
- [12] Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12): 4632-4640.
- [13] Sui Y, Wu JM, Chen JP. The role of gut microbial  $\beta$ -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 631552.
- [14] Hu SW, Ding QY, Zhang W, et al. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2236749.
- [15] Parida S, Sharma D. The microbiome-estrogen connection and breast cancer risk[J]. Cells, 2019, 8(12): 1642.
- [16] He C, Liu Y, Ye SD, et al. Changes of intestinal microflora of breast cancer in premenopausal women[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(3): 503-513.
- [17] Goedert JJ, Jones G, Hua X, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(8): djv147.
- [18] Fullbright LE, Ellermann M, Arthur JC. The microbiome and the hallmarks of cancer[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(9): e1006480.
- [19] Viswanathan S, Parida S, Lingipilli BT, et al. Role of gut microbiota in breast cancer and drug resistance [J]. Pathogens, 2023, 12(3): 468.
- [20] Vitorino M, Baptista de Almeida S, Alpuim Costa D, et al. Human microbiota and immunotherapy in breast cancer-A review of recent developments[J]. Front Oncol, 2022, 11: 815772.
- [21] Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific[J]. Mucosal Immunol, 2020, 13(1): 12-21.
- [22] Xiao BY, Lin GH, Zhao YX, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(6): 3804-3818.
- [23] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [24] 王悦, 呼群. 表观遗传在乳腺癌发生发展中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(13): 1269-1273.
- Wang Y, Hu Q. Research progress of epigenetics in genesis and development of breast cancer [J]. J Qiqihar Med Univ, 2022, 43(13): 1269-1273.
- [25] Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2022407.
- [26] Ye JZ, Wu WR, Li YT, et al. Influences of the gut microbiota on DNA methylation and histone modification[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(5): 1155-1164.
- [27] Chrysostomou D, Roberts LA, Marchesi JR, et al. Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy[J]. Gastroenterology, 2023, 164(2): 198-213.
- [28] Yan A, Culp E, Perry J, et al. Transformation of the anticancer drug doxorubicin in the human gut microbiome[J]. ACS Infect Dis, 2018, 4(1): 68-76.
- [29] Tao J, Li S, Gan RY, et al. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: effects and potential mechanisms of action [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(6): 1025-1037.
- [30] Yu CD, Xu JW, Xu SY, et al. Causal relationship between dietary factors and breast cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20980.
- [31] Baldi S, Tristán Asensi M, Pallecchi M, et al. Interplay between lignans and gut microbiota: nutritional, functional and methodological aspects[J]. Molecules, 2023, 28(1): 343.
- [32] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559-563.
- [33] Shively CA, Register TC, Appt SE, et al. Consumption of Mediterranean versus western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations[J]. Cell Rep, 2018, 25(1): 47-56.e3.
- [34] Vernocchi P, Del Chierico F, Putignani L. Gut microbiota metabo-

- lism and interaction with food components[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3688.
- [35] Zhang BN, Bu L, Tian H, et al. Effects of *Atractylodes lancea* extracts on intestinal flora and serum metabolites in mice with intestinal dysbacteriosis[J]. Proteome Sci, 2023, 21(1): 5.
- [36] 马欣欣, 万生芳, 何蕴良, 等. 基于“脾主升清”理论探讨肠道菌群对糖尿病胃轻瘫的影响及机制[J]. 中医研究, 2022, 35(4): 1-4.
- Ma XX, Wan SF, He YL, et al. Effect of intestinal flora on diabetic gastroparesis and its mechanism based on “spleen rules rise of the usable substances”[J]. Tradit Chin Med Res, 2022, 35(4): 1-4.
- [37] Li GW, Ding JX, Zhang YN, et al. The clinical application and pharmacological mechanism of Bu-Zhong-Yi-Qi Decoction for treating cancer-related fatigue: an overview[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113969.
- [38] 于涵川, 孟杨杨, 王恩康, 等. 补中益气汤经肠道菌群的调控改善脾虚证的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 1028-1043.
- Yu HC, Meng YY, Wang EK, et al. Buzhong Yiqi Decoction ameliorates spleen deficiency syndrome by regulating gut microbiota[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(4): 1028-1043.
- [39] Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2024, 128: 110861.
- [40] 李秀川, 刘春芳, 杨婷婷, 等. 乳腺癌病人焦虑抑郁情绪与肠道菌群的相关性研究[J]. 肠外与肠内营养, 2021, 28(5): 267-274.
- Li XC, Liu CF, Yang TT, et al. Correlation between anxiety-depression emotion and intestinal flora in patients with breast cancer [J]. Parenter Enter Nutr, 2021, 28(5): 267-274.
- [41] 李松泽, 黄泽清. 乳腺癌患者抑郁症状与肠道微生物相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 647-650.
- Li SZ, Huang ZQ. Correlation between depression symptoms and intestinal microorganisms in breast cancer [J]. Chin J Microecol, 2019, 31(6): 647-650.
- [42] Cheng T, Xu C, Shao J. Updated immunomodulatory roles of gut flora and microRNAs in inflammatory bowel diseases [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(4): 1015-1031.
- [43] 刘佳楠, 刘立萍, 李然. 从“肝脾-冲任同调”论疏肝健脾方干预乳腺癌患者肠道菌群与肿瘤脂质微环境对话[J]. 吉林中医药, 2022, 42(12): 1377-1380.
- Liu JN, Liu LP, Li R. Intervention of the Shugan Jianpi recipe in the interaction between intestinal microflora and tumor lipid microenvironment in breast cancer patients from “co-harmonizing liver and spleen, thoroughfare and conception channels” [J]. Jilin J Chin Med, 2022, 42(12): 1377-1380.
- [44] Yang XX, Guo YX, Chen C, et al. Interaction between intestinal microbiota and tumour immunity in the tumour microenvironment [J]. Immunology, 2021, 164(3): 476-493.
- [45] 任莉莉, 姚庆华, 曹文明, 等. 三黄三仙汤治疗脾肾亏虚型晚期乳腺癌患者癌因性疲乏的效果观察[J]. 中华全科医学, 2022, 20(4): 673-677.
- Ren LL, Yao QH, Cao WM, et al. Effect of Sanhuang Sanxian Decoction on cancer-related fatigue in patients with advanced breast cancer of spleen and kidney deficiency type [J]. Chin J Gen Pract, 2022, 20(4): 673-677.
- [46] Wei ZX, Yang BY, Tang TT, et al. Gut microbiota and risk of five common cancers: a univariable and multivariable Mendelian randomization study [J]. Cancer Med, 2023, 12(9): 10393-10405.
- [47] 蒋瑜. 茯苓的抗乳腺癌活性及作用机制的研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- Jiang Y. Study on the antibreast cancer activity and mechanism of *Poria cocos* [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.
- [48] 汤如莹, 张建军, 朱依琳, 等. 灵芝孢子微温健脾对脾虚证小鼠能量代谢和免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2406-2412.
- Tang RY, Zhang JJ, Zhu YL, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* spores warming and strengthening spleen on energy metabolism and immune function in mice with spleen deficiency syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2406-2412.

收稿日期: 2023-09-22 修回日期: 2023-11-22 编辑: 李方

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 对关键词的要求

每篇文稿需标引 2~8 个关键词。尽量从美国国立图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中选取, 中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编著译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 排在最后。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称。

关键词之间用“;”分隔。每个英文关键词首字母大写。

《中国临床研究》编辑部