

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.03.027

# 益生菌对大肠癌的防治作用及机制研究进展

刘苗, 万新月, 邓涛

武汉大学人民医院消化科 湖北 武汉 430060

**【摘要】** 大肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一, CRC的发生及发展与肠道微生态有密切的关系。肠道菌群对于肠道功能的维持及内环境的平衡具有重要作用。肠道菌群失调可通过多种途径促进CRC的发生。益生菌是调节肠道微生态的主要方法, 并可通过多种机制发挥抗肿瘤作用。本文综合目前研究进展, 从调节肠道代谢产物、保护肠道黏膜屏障完整性、抑制肠道炎症、调节宿主免疫反应、促进凋亡和细胞分化、抑制细胞增殖等方面总结益生菌对癌前病变及CRC的防治作用及机制, 为临床肠道微生态的调节及CRC的防治提供指导。

**【关键词】** 大肠癌; 肠道微生态; 益生菌

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2020)03-0355-04

收稿日期: 2019-10-15

## Research progress of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer

LIU Miao, WAN Xinyue, DENG Tao

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumor. The occurrence and development of colorectal cancer are closely related to gut microbiota. Gut microbiota plays an important role in the maintenance of intestinal function and the balance of internal environment. Gut microbiota imbalance can promote the occurrence of CRC by various mechanisms. Administration of probiotics is the main way to regulate gut microbiota and could play an antitumor role in prevention of CRC. In this paper, we summarized the preventive and therapeutic effects and mechanisms of probiotics on CRC from the aspects of regulation of intestinal metabolites, protecting intestinal mucosal barrier integrity, inhibiting intestinal inflammation, regulating host immune response, promoting apoptosis and cell differentiation, inhibiting cell proliferation. The progress of this study will provide guidance for the regulation of gut microbiota and the prevention and treatment of precancerous lesion and CRC.

**【Key words】** Colorectal cancer; Gut microbiota; Probiotics

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的恶性肿瘤, 是世界范围内与癌症有关的死亡的主要原因之一。尽管CRC的确切病因较为复杂, 但目前认为遗传和环境是主要的危险因素。遗传因素在家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)等遗传性CRC综合征中表现明显<sup>[1]</sup>。环境危险因素主要包括肥胖、胆囊切除术、高脂肪饮食、饮酒、大量摄入红肉和加工肉类、高度精制谷物和淀粉等<sup>[2-3]</sup>。

研究表明, 肠道微生物群与CRC的发生密切相关<sup>[4]</sup>。肠道中约存在有100万亿微生物, 构成肠道微生物群, 肠道微生物群与人体相互作用, 维持肠道内环境平衡, 它可以防御病原微生物、促进肠道黏膜免疫系统的成熟、促进复杂大分子的吸收及维生素的合成等<sup>[5]</sup>。在健康成人肠道中, 拟杆菌门及厚壁菌门是肠

道的优势菌群, 占肠道微生物群的90%。其中大部分为严格厌氧菌, 如拟杆菌属、梭杆菌属、消化链球菌属等; 而兼性厌氧菌如肠球菌、乳酸杆菌等占少数。肠道菌群组成的不稳定称为菌群失调, 肠道菌群失调与多种肿瘤密切相关, 并通过基因毒素的产生、有毒代谢物质的合成和促进炎症等多种机制促进肿瘤生长<sup>[4]</sup>。

肠道微生态的调节对CRC的防治具有重要作用, 益生菌是对肠道微生态进行调节的重要方法。国际益生菌与益生元科学协会(International Symposium of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP)将益生菌定义为“益生菌是活的微生物, 当摄入足够数量时, 能对宿主发挥有益健康的作用。也就是益生菌产品具有改善人类健康的可能性”<sup>[6]</sup>。益生菌对健康的促进作用包括抗肠道病原体的抗菌活性、调节免疫系统、降低血液胆固醇水平、减少结肠炎和炎症、预防结肠癌及调节宿主能量代谢<sup>[7]</sup>。目前研究较多的益生菌主要有乳酸杆菌属和双歧杆菌属, 包括鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌、芽孢乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌、德氏乳酸杆菌、唾液乳杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、乳双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌等。其他益生菌属包括嗜热链球菌、嗜酸链球菌、乳酸乳

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81800481)

第一作者简介: 刘苗, 在读博士研究生, 研究方向: 肠道微生态对大肠癌的影响及机制研究

通讯作者: 邓涛, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 消化道肿瘤的防治, 消化系统疾病的内镜诊疗

球菌、肠球菌 SF68 和大肠杆菌 Nissle 1917(血清型 O6:K5:H1)等<sup>[8]</sup>。

研究<sup>[9]</sup>认为,益生菌可改善肠道微环境,调节菌群,并通过多种途径预防癌前病变及抑制 CRC 的发生和发展,并作为一种潜在的抗癌替代疗法或辅助疗法应用于临床。本文综合目前国内外研究进展,从益生菌调节肠道代谢产物、保护肠道黏膜屏障完整性、抑制肠道炎症反应、调节宿主免疫反应、促进凋亡和细胞分化、抑制大肠癌细胞增殖等方面总结益生菌对大肠癌前病变及 CRC 的防治作用及机制,为临床益生菌的合理应用及 CRC 的防治提供指导。

### 1 调节肠道代谢产物

研究表明,肠道毒性代谢产物可促进 CRC 的发生,肠道菌群失衡导致大量  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、 $\beta$ -葡萄糖苷酶、氮还原酶和硝酸还原酶的释放,这些酶促进有毒的代谢物如芳香胺、次级胆汁盐、乙醛、硫化氢、氨和亚硝胺等。益生菌可通过多种途径降低这些酶的活性,与有毒物质结合并导致其生物转化和随后的解毒。乳酸杆菌抑制细菌酶抑制初级胆汁酸脱水,鼠李糖乳杆菌可降低  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的活性,对致癌物 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)具有解毒作用<sup>[10]</sup>。

短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)是肠道碳水化合物、膳食纤维经微生物群发酵的最终产物,主要包括乙酸、丙酸、异丁酸等,研究<sup>[11]</sup>表明,SCFA 可调节炎症反应、维持管腔的酸碱度、抑制病原体的生长、影响肠道蠕动,刺激正常肠道上皮细胞的增殖并诱导其分化,刺激癌细胞凋亡,对 CRC 的防治有重要作用。SCFA 可以穿过肠上皮到达固有层,直接形成黏膜免疫反应<sup>[12]</sup>。此外,SCFA 调节许多免疫相关细胞的表型和功能,如结肠上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞<sup>[13]</sup>。在丁酸盐的刺激下,CD4<sup>+</sup>效应 T 细胞可增加转录因子 T-bet 和 IFN- $\gamma$  的表达,从而对黏膜免疫系统产生重要影响<sup>[14]</sup>。SCFA 可作为信号分子与结肠的不同受体结合,如与两种 G 蛋白偶联受体 41(GPR41)和 GPR43 结合,激活多个信号途径抑制炎症反应在结肠黏膜中表达,增加大肠中调节性 T 细胞的数量<sup>[15]</sup>。

研究发现,丁酸衍生物显著激活 caspase-3 活性,有效诱导 HCT116 细胞凋亡,此外,丁酸衍生物导致细胞周期 G/G 和 G/M 的停滞<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[17]</sup>研究表明,CRC 患者肠道微生物群的缺失量显著增加,Eubacterium 真细菌(一种产丁酸盐的细菌)的数量显著减少。益生菌如鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌和布拉氏酵母菌等能够促进碳水化合物的发酵,增加 SCFA 的合成,从而降低发生 CRC 的风险。

### 2 抑制肠道炎症反应

炎症是机体对损伤做出的一种防御反应,当外来

抗原、物理因素等损伤性刺激作用于细胞后,可触发激活多个炎症信号网络,并促使炎症细胞(中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞)向损伤部位的募集,从而保护机体与损伤性因子抗争。然而,当机体炎症反应失调时,细胞可持续产生细胞因子、活性氧(RO)等并可造成 DNA 的损伤,从而导致疾病的产生,如肿瘤、肥胖等。炎症与肿瘤的发展密切相关<sup>[18]</sup>。现在认为至少 20% 的癌症是慢性炎症过程的直接后果<sup>[19]</sup>。慢性炎症可促进促肿瘤微环境的形成,这种肿瘤微环境富含细胞因子,可以调节恶性细胞和周围基质细胞间的相互作用。慢性炎症导致的肠道疾病主要是炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD),包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD 的发病和病情进展与基因-环境和基因-基因相互作用密切相关,被认为是 CRC 的危险因素<sup>[20]</sup>。

动物实验研究表明,植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌可降低丙二醛(MDA)的水平,同时提高抗氧化防御系统相关酶如谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、超氧化物歧化酶(SOD)等<sup>[21]</sup>;嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、婴儿双歧杆菌可降低 Toll 样受体 4(TLR4)提高 TLR2 水平,同时降低环氧酶-2(COX-2)水平抑制炎症反应<sup>[22]</sup>。Mendes 等<sup>[23]</sup>研究表明,嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌及双歧杆菌可降低益生菌治疗组小鼠的炎症指数,并降低实验小鼠血清及肿瘤组织中炎症因子调节活化正常 T 细胞表达和分泌的因子(RANTES)、嗜酸粒细胞趋化蛋白(EOTAXIN)、磷酸化 I $\kappa$ B 激酶(p-I $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平,抑制 IL-10 的水平,结果表明,益生菌对调节缓解、减少结肠炎和预防 CRC 有潜在的化学预防作用。

### 3 细胞凋亡和细胞分化的调控

细胞凋亡是由基因控制的程序性细胞死亡,细胞凋亡异常是多种肿瘤的重要发病机制,也是多种药物包括益生菌在内的重要治疗靶点。细胞凋亡受细胞因子和基因的调控,如 p53、IAP 家族蛋白、凋亡蛋白酶活化因子(apoptosis protease activating factor-1, Apaf-1)、Caspase 家族、bcl-2 家族、c-Myc 基因等。转录因子 p53 对促进细胞凋亡及抑制细胞周期具有重要作用,在 DNA 损伤、癌基因异常激活、细胞缺氧等情况下可出现 p53 的表达增加。bcl-2 基因家族成员自身或彼此之间有形成二聚体或多聚体的能力,bcl-2 家族的蛋白与蛋白相互作用调节着细胞的存活与凋亡。Chen 等<sup>[24]</sup>研究证明,布拉氏酵母菌(Saccharomyces boulardii, SB)在体外和体内具有减少表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导的增殖、减少细胞集落形成和促进凋亡的作用。益生菌可通过诱导对癌细胞的细胞毒性作用、分泌具有细胞毒性作用的特定代谢物和 C.fos、C.jun 基因的正向调控促进 HT-29 和 HCT-116

细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

Chen等<sup>[26]</sup>用DMH诱导小鼠CRC模型,丁酸梭菌和枯草梭菌能抑制结肠癌细胞的增殖,引起细胞周期停滞,促进细胞凋亡。在DMH诱导的大鼠CRC模型中,p53介导的凋亡途径(如p53、p21、bcl-2、bax、caspase-9和caspase-3)中涉及的各种基因的蛋白质表达发生了变化,但同时补充植物乳杆菌及鼠李糖乳杆菌后,这些基因异常得到改善<sup>[21]</sup>。Nozari等<sup>[27]</sup>研究表明,副干酪乳杆菌细胞壁蛋白组分可以促进人肠Caco-2细胞凋亡,发挥抗癌作用。

#### 4 保护肠道黏膜屏障功能

肠道的主要功能为水和营养物质的吸收,同时调节细胞渗透的离子和分子的选择性,维持机体内环境的平衡;肠上皮细胞除了承担重要运输任务,还能够防止肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环。肠黏膜屏障功能即肠道上皮具有分隔肠腔内物质、防止致病性抗原侵入的功能。肠屏障功能破坏可导致肠道对病原体和食源性抗原的耐受性降低,并导致肠道炎症<sup>[28]</sup>。肠黏膜屏障主要包括机械屏障、生化屏障、免疫屏障等,共同维持肠黏膜的功能。肠黏膜物理屏障主要由表面黏液、抗菌肽、肠上皮细胞间的紧密连接(tight junctions, TJs)等组成。肠上皮细胞表面黏液主要由黏蛋白(MUCs)组成,主要由杯状细胞产生。黏蛋白2(MUC2)是主要的黏液成分,是产生有效黏液层的关键。MUC2敲除(KO)小鼠自发结肠炎并对肠内病原体的抵抗力降低<sup>[29]</sup>。肠道微生态与肠黏膜屏障及黏膜免疫有密切关系。TJs调节细胞对水、离子等溶质的选择性、渗透性,主要由跨膜蛋白(claudins、occludin、JAM)和细胞质支架蛋白(ZO蛋白)等组成<sup>[30]</sup>。体外实验研究表明,丁酸盐通过上调紧密连接蛋白claudin-1的转录增强肠上皮屏障功能<sup>[31]</sup>;丁酸盐可通过激活Akt信号通路选择性上调紧密连接蛋白改变IPEC-J2细胞的肠屏障功能<sup>[32]</sup>;酪丁酸梭菌通过p38/JNK信号通路在IPEC-J2细胞中保护肠屏障功能免受诱导凋亡的影响<sup>[33]</sup>。Kuugbee等<sup>[22]</sup>进行动物实验研究表明,在结肠癌大鼠模型中,益生菌混合物可以对微生物群进行调节,促进紧密连接蛋白ZO-1、occludin的表达,增强肠黏膜屏障,并通过TLR2信号降低CRC的发生。

#### 5 免疫调节

肠道微生物及其代谢产物在肠道先天免疫和适应性免疫的调节中起重要作用<sup>[34-35]</sup>,影响着肠道免疫系统的形成和功能。当这种相互作用在许多人类恶性肿瘤中,微生物群调节抗肿瘤免疫反应并改变T细胞的肿瘤浸润。树突状细胞、调节性T细胞和自然杀伤细胞是抵抗致癌作用的重要免疫细胞。树突状细胞通过特异性模式识别受体(PRR)发挥调节作用。PRR包括TLRs、益生菌或其成分可识别并激活TLRs,并启动

信号级联,促进相关基因表达<sup>[36]</sup>。研究表明,益生菌与树突状细胞诱导的IL-10有很强的相关性。益生菌制剂(VSL#3)是促进血液和肠道组织中树突状细胞分泌IL-10的有效药物<sup>[37]</sup>。Sivan等<sup>[38]</sup>利用动物模型进行研究,长双歧杆菌和短双歧杆菌联合用药可以抑制肿瘤生长,提高PD-L1阻断抗体的抗肿瘤效果。最近关于粪菌移植的研究<sup>[39]</sup>表明,CRC患者粪便细菌能以依赖于抗原呈递细胞的方式上调CD8 T细胞的脱颗粒和细胞毒性作用,且比健康人粪便细菌更具促炎性。

肠道微生物群失调与许多重要的慢性炎症及肿瘤等疾病的发生密切相关,益生菌对宿主的健康作用越来越受到重视,并在近年来开展了广泛的研究。多项研究表明,益生菌可通过对大肠癌癌前病变如IBD<sup>[40]</sup>、结肠腺瘤<sup>[41]</sup>的防治预防CRC的形成并可通过多种机制延缓CRC的进展<sup>[42]</sup>。为了充分了解益生菌的复杂作用及增加临床用药的安全性,还需要进一步进行随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究。

#### 参考文献

- [1] Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk [J]. *Annu Rev Med*, 1995, 46: 371-379. DOI: 10.1146/annurev.med.46.1.371.
- [2] Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(1): 15-23. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283472241.
- [3] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, et al. Obesity, inflammation, and cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 421-449. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044359.
- [4] Gao R, Gao Z, Huang L, et al. Gut microbiota and colorectal cancer [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(5): 757-769. DOI: 10.1007/s10096-016-2881-8.
- [5] Yang J, Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 474-487. DOI: 10.1007/s13238-018-0543-6.
- [6] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- [7] Ambalam P, Raman M, Purama RK, et al. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(1): 119-131. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.009.
- [8] Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6.
- [9] Hendler R, Zhang Y. Probiotics in the treatment of colorectal cancer [J]. *Medicines (Basel)*, 2018, 5(3). pii: E101. DOI: 10.3390/medicines5030101.
- [10] Pithva SP, Ambalam PS, Ramoliya JM, et al. Antigenotoxic and anti-mutagenic activities of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Vc against N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(7): 1142-1150. DOI: 10.1080/01635581.2015.1073751.
- [11] Gomes SD, Oliveira CS, Azevedo-Silva J, et al. The role of diet related short-chain fatty acids in colorectal cancer metabolism and survival: prevention and therapeutic implications [J]. *Curr Med Chem*, 2018. DOI: 10.2174/0929867325666180530102050.

- [12] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- [13] Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8<sup>+</sup> T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14430. DOI: 10.1038/s41598-018-32860-x.
- [14] Kespohl M, Vachharajani N, Luu M, et al. The microbial metabolite butyrate induces expression of Th1-associated factors in CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1036. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01036.
- [15] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(4): e73. DOI: 10.1038/cti.2016.17.
- [16] Pattayil L, Balakrishnan-Saraswathi HT. In vitro evaluation of apoptotic induction of butyric acid derivatives in colorectal carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3795-3801. DOI: 10.21873/anticancer.13528.
- [17] Zhang H, Chang Y, Zheng Q, et al. Altered intestinal microbiota associated with colorectal cancer [J]. *Front Med*, 2019, 13(4): 461-470. DOI: 10.1007/s11684-019-0695-7.
- [18] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)04046-0.
- [19] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [20] Wang X, Chan AT, Slattey ML, et al. Influence of smoking, body mass index, and other factors on the preventive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on colorectal cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4790-4799. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-18-0326.
- [21] Walia S, Kamal R, Dhawan DK, et al. Chemoprevention by probiotics during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(4): 900-909. DOI: 10.1007/s10620-018-4949-z.
- [22] Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y, et al. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10): 2908-2920. DOI: 10.1007/s10620-016-4238-7.
- [23] Mendes MCS, Paulino DS, Brambilla SR, et al. Microbiota modification by probiotic supplementation reduces colitis associated colon cancer in mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(18): 1995-2008. DOI: 10.3748/wjg.v24.i18.1995.
- [24] Chen X, Fruehauf J, Goldsmith JD, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits EGF receptor signaling and intestinal tumor growth in Apc (min) mice [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 914-923. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.050.
- [25] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17127-17143. DOI: 10.1002/jcp.28473.
- [26] Chen ZF, Ai LY, Wang JL, et al. Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(9): 1433-1445. DOI: 10.2217/fmb.15.66.
- [27] Nozari S, Faridvand Y, Etesami A, et al. Potential anticancer effects of cell wall protein fractions from *Lactobacillus paracasei* on human intestinal Caco-2 cell line [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2019, 69(3): 148-154. DOI: 10.1111/lam.13198.
- [28] Citi S. Intestinal barriers protect against disease [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1097-1098. DOI: 10.1126/science.aat0835.
- [29] Sharpe SM, Qin X, Lu Q, et al. Loss of the intestinal mucus layer in the normal rat causes gut injury but not toxic mesenteric lymph node lung injury [J]. *Shock*, 2010, 34(5): 475-481. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181dc3ff5.
- [30] Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 631-659. DOI: 10.1007/s00018-012-1070-x.
- [31] Wang HB, Wang PY, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(12): 3126-3135. DOI: 10.1007/s10620-012-2259-4.
- [32] Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179586. DOI: 10.1371/journal.pone.0179586.
- [33] Xiao Z, Liu L, Tao W, et al. *Clostridium tyrobutyricum* protect intestinal barrier function from LPS-induced apoptosis via P38/JNK signaling pathway in IPEC-J2 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 1779-1792. DOI: 10.1159/000489364.
- [34] Russo E, Taddei A, Ringressi MN, et al. The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(4): 594-605. DOI: 10.1177/1756283x16635082.
- [35] 陈小林, 任宏宇. 肠道微生物群落与肠道免疫的关系 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(11): 1245-1248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.11.001.
- Chen XL, Ren HY. The relationship between gut microbiota and intestinal immune system [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 23(11): 1245-1248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.11.001.
- [36] Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2015, 61 Suppl: S103-S105. DOI: 10.3177/jnsv.61.S103.
- [37] Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria [J]. *Immunol Invest*, 2010, 39(4-5): 429-448. DOI: 10.3109/08820131003667978.
- [38] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI: 10.1126/science.1254255.
- [39] Lu Y, Wang L, Zhang J, et al. Induction of CD8 T cell cytotoxicity by fecal bacteria from healthy individuals and colorectal cancer patients [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 1007-1012. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.078.
- [40] 霍迪, 陈吉. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的有效性分析 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14(15): 94-95. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.15.051.
- [41] Ni Y, Wong VH, Tai WC, et al. A metagenomic study of the preventive effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on intestinal polyp formation in ApcMin/+ mice [J]. *J Appl Microbiol*, 2017, 122(3): 770-784. DOI: 10.1111/jam.13386.
- [42] Polakowski CB, Kato M, Preti VB, et al. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Nutrition*, 2019, 58: 40-46. DOI: 10.1016/j.nut.2018.06.004.