

肠道菌群调控对结直肠癌奥沙利铂化疗的毒性改善作用的Meta分析

刘继伟^{1*}, 彭际奎^{2#}, 杨斯帅¹, 倩倩¹

¹内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

²内蒙古自治区人民医院胃肠外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年10月21日; 录用日期: 2025年11月14日; 发布日期: 2025年11月25日

摘要

目的: 通过系统评价分析肠道菌群的调节对人结直肠癌(CRC)奥沙利铂化疗的毒性改善作用。为奥沙利铂在临床应用提供循证证据。方法: 系统检索中英文数据库(CNKI、Wanfang、PubMed、维普、Cochrane Library、Web of Science和Embase等), 筛选评估肠道菌群干预对奥沙利铂毒性作用的随机对照试验(RCT), 文献检索自建库终止于2025-03-01。本文利用Stata/MP 16.0软件进行Meta分析。结果: 纳入10篇国内RCT, 共计844名患者, 实验组421例, 对照组423例。Meta分析显示: 腹泻、腹部膨胀、恶心呕吐、临床疗效、神经毒素的指标分别为[RR = 0.332, (95% CI: 0.214~0.517), Z = -4.895, P = 0.000]、[RR = 0.429, (95% CI: 0.255~0.720), Z = -3.205, P = 0.001]、[RR = 0.638, (95% CI: 0.504~0.808), Z = -3.737, P = 0.000]、[RR = 1.476, (95% CI: 1.161~1.875), Z = 3.184, P = 0.001]、[RR = 0.419, (95% CI: 0.233~0.754), Z = -2.902, P = 0.004]; 微生态制剂可以降低CA199数量(WMD: -6.961, P = 0.021)、D-乳酸含量(WMD: -3.88, P < 0.05), 升高CRC化疗患者的乳酸杆菌水平(WMD: 0.993, P = 0.005)、降低大肠杆菌水平(WMD: -0.840, P = 0.003)。结论: 我国结直肠癌奥沙利铂化疗患者, 化疗期间使用肠道菌群调控可以减少患者化疗药物所致的部分不良反应, 预防肠道微生态系统失衡, 增强患者的免疫力, 改善患者化疗期间的生活质量。

关键词

结直肠癌, 肠道菌群, 随机对照, Meta分析

Meta-Analysis of the Effect of Intestinal Microbiota Regulation on the Improvement of Chemotherapy Toxicity with Oxaliplatin in Colorectal Cancer

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘继伟, 彭际奎, 杨斯帅, 倩倩. 肠道菌群调控对结直肠癌奥沙利铂化疗的毒性改善作用的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 2356-2368. DOI: 10.12677/acm.2025.15113358

Jiwei Liu^{1*}, Jikui Peng^{2#}, Sishuai Yang¹, Qian Qian¹

¹Graduate School of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Gastrointestinal Surgery, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: October 21, 2025; accepted: November 14, 2025; published: November 25, 2025

Abstract

Objective: To conduct a systematic review and analysis to evaluate the effect of intestinal microbiota regulation on the improvement of the toxicity of oxaliplatin chemotherapy in patients with colorectal cancer (CRC). To provide evidence-based evidence for the clinical application of oxaliplatin. **Methods:** Systematic searches were conducted in Chinese and English databases (CNKI, Wanfang, PubMed, VIP, Cochrane Library, Web of Science, and Embase, etc.). Randomized controlled trials (RCTs) evaluating the effect of intestinal microbiota intervention on the toxicity of oxaliplatin were screened. The literature search was terminated on March 1, 2025. This study used Stata/MP 16.0 software for Meta-analysis. **Results:** Ten domestic RCTs were included, involving a total of 844 patients. There were 421 cases in the experimental group and 423 cases in the control group. The Meta-analysis showed: the indicators of diarrhea, abdominal distension, nausea and vomiting, clinical efficacy, and neurotoxin were [$RR = 0.332$, (95% CI : 0.214~0.517), $Z = -4.895$, $P = 0.000$], [$RR = 0.429$, (95% CI : 0.255~0.720), $Z = -3.205$, $P = 0.001$], [$RR = 0.638$, (95% CI : 0.504~0.808), $Z = -3.737$, $P = 0.000$], [$RR = 1.476$, (95% CI : 1.161~1.875), $Z = 3.184$, $P = 0.001$], [$RR = 0.419$, (95% CI : 0.233~0.754), $Z = -2.902$, $P = 0.004$]; Microbial preparations can reduce the number of CA199 (WMD: -6.961, $P = 0.021$), D-lactic acid content (WMD: -3.88, $P < 0.05$), increase the level of Lactobacillus in CRC chemotherapy patients (WMD: 0.993, $P = 0.005$), and reduce the level of Escherichia coli (WMD: -0.840, $P = 0.003$). **Conclusion:** For patients with colorectal cancer undergoing oxaliplatin chemotherapy in China, using intestinal microbiota regulation during chemotherapy can reduce some adverse reactions caused by chemotherapy drugs, prevent imbalance of intestinal microecosystem, enhance the immunity of patients, and improve the quality of life of patients during chemotherapy.

Keywords

Colorectal Cancer, Gut Microbiota, Randomized Control Study, Meta-Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前全球第三大常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率居高不下,2022年全球癌症数据统计,结直肠癌新发病例 192.6 万例,死亡病例 90.4 万例[1]。尽管早期筛查和综合治疗策略的进步显著改善了患者预后,但晚期或转移性 CRC (mCRC)的 5 年生存率仍不足 15% [2]。以奥沙利铂(oxaliplatin)为核心的化疗方案(如 FOLFOX、CAPOX)作为 CRC 治疗的基石药物,显著延长了患者的无进展生存期(PFS)与总生存期(OS),尤其在新辅助治疗、辅助治疗及转移性一线治疗中占据重要地位[3]。然而,奥沙利铂的临床应用仍面临多重挑战:奥沙利铂属于第三代,与卡铂、顺铂无交叉耐药,临床应

用较多,且其血液、肾脏、胃肠道毒性已显著下降,但伴有明显的神经毒性。其不良反应主要表现为:白细胞/血小板减少、消化道反应、骨髓抑制;奥沙利铂的不良反应风险较高,临床应加以重视,注意预防不良反应[4]。

近年来,肠道菌群(gut microbiota)在肿瘤发生、发展及治疗中的作用备受关注。肠道菌群通过其代谢产物(如短链脂肪酸)、免疫调节[5]及肠屏障功能,与宿主形成复杂的共生关系。多项研究揭示,肠道菌群失衡(dysbiosis)可能加剧化疗毒性:致病菌(如具核梭杆菌 *Fusobacterium nucleatum*)通过激活 TLR4/NF- κ B 通路促进炎症因子释放,加重黏膜损伤及神经炎症[6]。此外,菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在动物模型中显示出通过重塑肠道微生态增强化疗耐受性的潜力[7]。一些益生菌不仅可以帮助增强抗癌治疗剂的作用,而且还可以减轻传统癌症治疗引起的副作用[8],亦有研究报道这些益生菌也有可能充当机会性病原体,这些病原体可以轻松地穿透肠道肿瘤后的肠道屏障和免疫环境[9]。这种差异可能与菌种选择、干预时机及宿主菌群基线特征密切相关,亟待系统性评价。

因此,本文通过 Meta 分析方法系统评估肠道菌群调控对奥沙利铂化疗毒性的改善作用,以期为临床实践提供依据。

2. 资料和方法

2.1. 检索策略

系统检索中英文数据库(CNKI、Wanfang、PubMed、维普、Cochrane library、Web of Science 和 Embase 等)的文献资料,纳入探讨肠道菌群调控与奥沙利铂化疗毒性关系的随机对照试验(RCT),文献检索自建库起终止于 2025 年 3 月 1 日。中文的检索词包括“大肠癌”、“结直肠癌”、“结肠癌”、“直肠癌”、“肠道菌群”、“益生元”、“肠道微生物群”等。英文检索词包括 chemotherapy、colorectal cancer、colon cancer、rectal cancer、intestinal flora、gastrointestinal microbiome、gut microbiota、probiotics、oxaliplatin toxicity、drug-related side effects、adverse reactions 等,检索流程采取主题词和自由词结合的方法。

2.2. 文献纳入与排除标准

研究筛选标准:(1) 研究类型为 RCT 研究;(2) 研究对象为接受含奥沙利铂方案的 CRC 术后患者,分期为 I-IV 期;(3) 干预措施为益生菌、益生元或粪菌移植;(4) 结局指标包括临床疗效、神经毒性、消化道毒性(恶心/呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、食欲减退),肠道菌群(乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌)水平、肿瘤标志物(CEA, CA199)、肠道屏障功能(二胺氧化酶、D-乳酸、内毒素)炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),至少纳入一项奥沙利铂相关毒性数据;(5) 原始文献为公开发表的中英文文献,发表时间截止 2025-03-01。

排除标准:(1) 不同数据库检索的相同文献;(2) 干预措施差异的,非结直肠癌人群、未明确区分奥沙利铂与其他化疗药物的毒性数据;(3) 非 RCT 研究;(4) 数据不符导致无法匹配的文献。删除以上标准,并根据 Lichtenstein 等的标准对所检索的 844 篇文献进行筛选和质量评价,剔除不满足要求的文献。

2.3. 数据提取和文献质量评价

在获取不同的文献资料后进行 Excel 表格录制,由 2 名文章相关人员分别独立编制和完成,并相互进行交叉核对,意见不统一由第 3 名研究者决定。提取的具体资料包括:(1) 基本情况:作者、年份;(2) 干预措施;(3) 样本量;(4) 结局指标:临床疗效、神经毒性、消化道毒性(恶心呕吐、腹泻、腹胀),肠道菌群(乳酸杆菌、大肠杆菌)水平、肿瘤标志物(CA199)、肠道屏障功能(D-乳酸)。通过 Cochrane 手册中标准化的随机对照试验中偏倚风险评价工具来考核与评价各个 RCT 相关文献质量[10],评价内容主要包括:

(1) 试验方法是否随机；(2) 分类方式是否被分配或隐藏；(3) 是否盲法及盲法的种类；(4) 其他的偏倚。利用 graph prism 制作筛选流程图。

2.4. 统计学分析

数据分析在 Stata/MP 16.0 中完成。连续性变量以加权均数差(WMD)和 95%可信区间(CI)表示，分类变量以相对危险度(RR)和 95%可信区间(CI)表示。基于 Q 检验结果判定异质性：显著异质性($P < 0.1, I^2 \geq 50\%$)时采用随机效应模型；无异质性($P > 0.1, I^2 < 50\%$)时采用固定效应模型。采用漏斗图评估纳入文献发表偏倚。

3. 结果

3.1. 检验结果

纳入 10 篇国内外 RCT [11]-[20]，共计 844 名患者，实验组 421 例，对照组 423 例。文献筛选见图 1，纳入研究的基本情况见表 1。

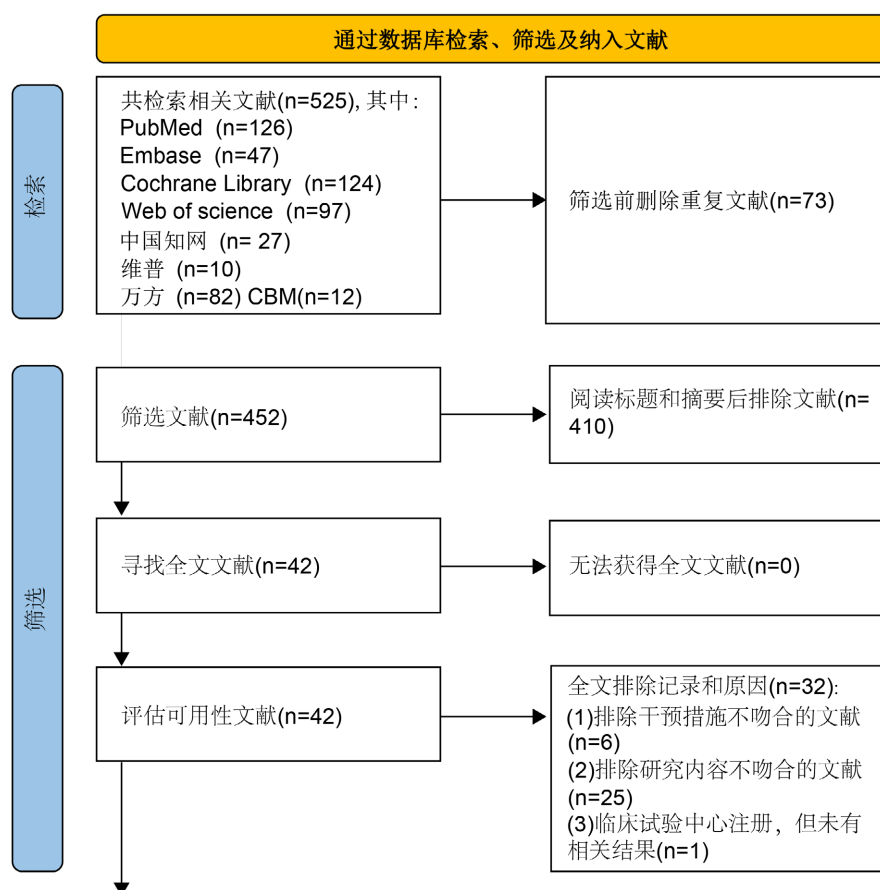


Figure 1. Process of literature screening
图 1. 文献筛选流程

Table 1. Presents the basic information of the studies included in the research
表 1. 纳入研究的基本情况

作者和年份	观察组			对照组			结局指标
	样本量	性别(男/女)	治疗方案	样本量	性别(男/女)	治疗方案	
Huang, F 2023 [11]	50	24/26	益生菌片 + XELOX	50	29/21	安慰剂 + XELOX	③
陈炜 2021 [12]	23	未区分	双歧杆菌三联活菌 + CapeOX	24	未区分	CapeOX	③④
桂冠 2021 [13]	30	18/12	粪菌移植 + FOLFIRI	32	20/12	FOLFIRI	③④⑥
刘丹 2019 [14]	47	27/20	双歧杆菌三联活菌 + xELOx	46	25/21	xELOx	①④⑤
罗晓斌 2022 [15]	50	30/20	双歧杆菌四联活菌 + 氟尿嘧啶、奥沙利铂甘露醇、放疗	50	29/21	氟尿嘧啶、奥沙利铂甘露醇、放疗	①④⑥
邵云娣 2018 [16]	45	未区分	双歧杆菌四联活菌 + mFOLFOX6	45	未区分	mFOLFOX6	③④
王沁 2021 [17]	46	未区分	酪酸梭菌活菌 + FOLFOX4	46	未区分	FOLFOX4	②③④⑥
肖双 2022 [18]	30	16/14	双歧杆菌三联活菌 + 奥沙利铂	30	15/15	奥沙利铂	④
杨洋 2020 [19]	40	未区分	双歧杆菌三联活菌 + 奥沙利铂 + 卡培他滨	40	未区分	奥沙利铂 + 卡培他滨	③⑥
杨祎 2022 [20]	60	28/32	双歧杆菌三联活菌 + mFOLFOX6	60	31/29	mFOLFOX6	①②④

备注：① 临床疗效，② 神经毒性，③ 消化道毒性，④ 肠道菌群(乳酸杆菌、大肠杆菌)，⑤ CA199，⑥ D-乳酸。

3.2. 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 手册的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，通过 RevMan 5.3 软件完成 7 项核心指标的判定并生成偏倚风险图。见图 2、图 3。

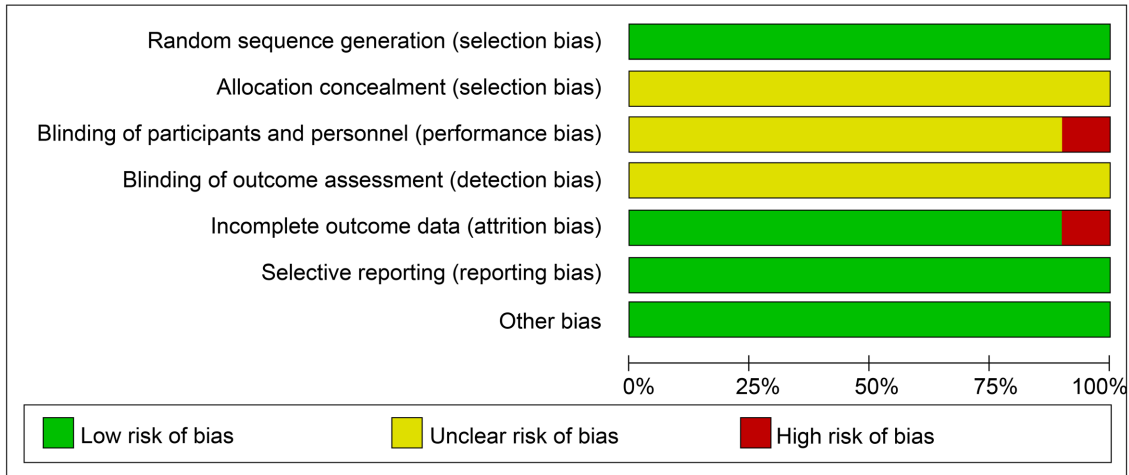


Figure 2. Proportion of risk deviation
图 2. 风险偏差的比例

陈伟 2021	邵云娣 2018	肖双 2022	罗晓斌 2022	王沁 2021	桂冠 2021	杨伟 2022	杨洋 2020	刘丹 2019	Huang, F 2023	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Other bias

Figure 3. Specific analysis of risk bias
图 3. 风险偏差的具体分析

3.3. 各项指标 Meta 分析结果

3.3.1. 腹泻

本次研究的 4 篇文献，包含 332 名患者，异质性检验显示研究间同质性良好($I^2 = 0\%$, $P = 0.591$)，则选择固定效应进行合并效应量。结果显示：肠道菌群结合化疗的结直肠癌患者腹泻发生率低于单纯化疗的患者，联合肠道菌群的腹泻发生率是单纯化疗的 0.33 倍($P < 0.05$)。见图 4。

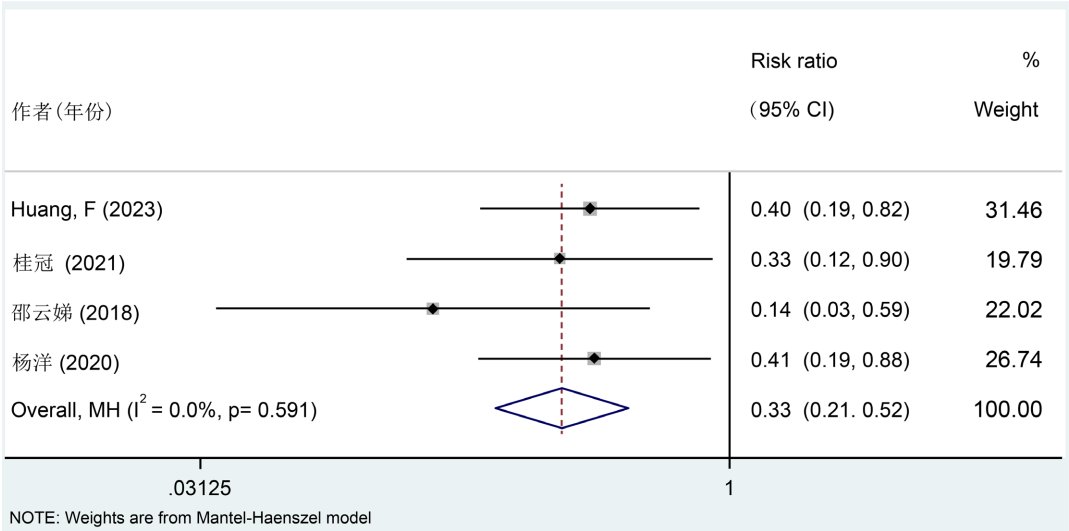


Figure 4. Forest plot for comparative analysis of diarrhea
图 4. 腹泻对比分析森林图

3.3.2. 腹胀

本次研究的 2 篇文献，包含 180 名患者，异质性检验显示研究间同质性良好($I^2 = 0\%$, $P = 0.612$) (异质性不具有统计学意义)，则选择固定效应进行合并效应量。结果显示：肠道菌群结合化疗的结直肠癌患

者腹部膨胀发生率低于单纯化疗的患者,联合肠道菌群的神经毒素发生率是单纯化疗的 0.43 倍($P < 0.05$)。见图 5。

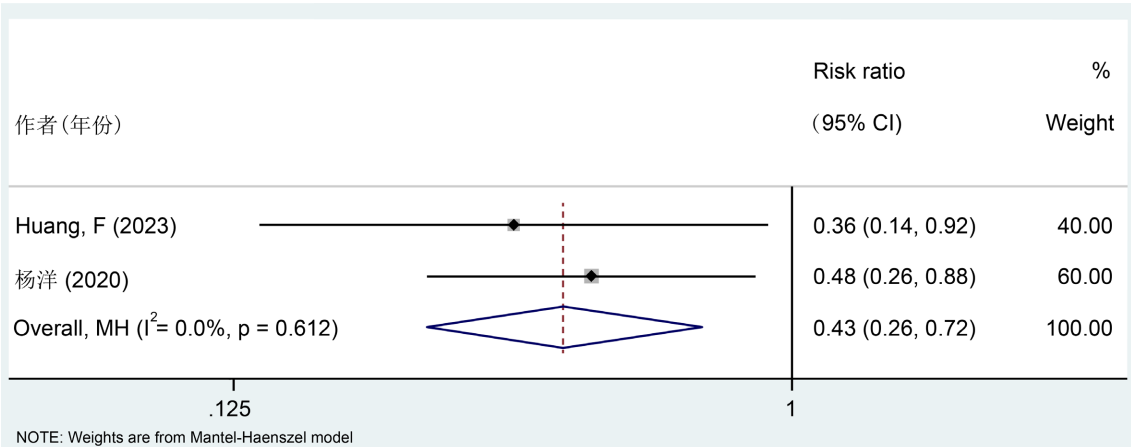


Figure 5. Comparative analysis forest plot of abdominal distension

图 5. 腹胀对比分析森林图

3.3.3. 恶心呕吐

对 5 项研究(424 例患者)的异质性分析表明($I^2 = 40\%$, $P = 0.155$), 未检测到显著异质性, 据此使用固定效应模型整合效应量。结果显示: 肠道菌群结合化疗的结直肠癌患者恶心呕吐发生率低于单纯化疗的患者, 联合肠道菌群的恶心呕吐发生率是单纯化疗的 0.64 倍($P < 0.05$)。见图 6。

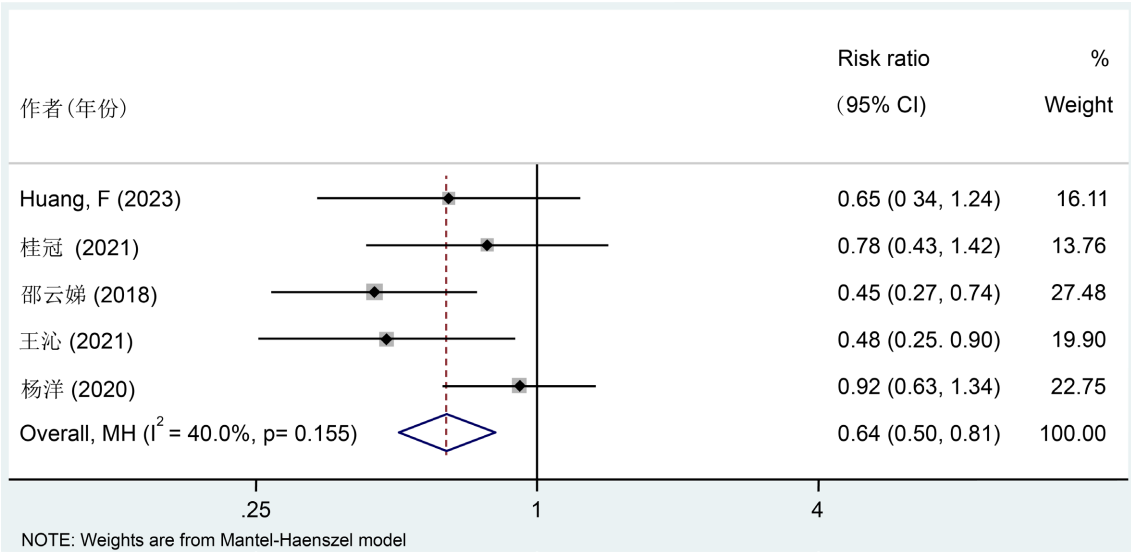


Figure 6. Comparative analysis forest plot of nausea and vomiting

图 6. 恶心呕吐对比分析森林图

3.3.4. 临床疗效

本次研究的 3 篇文献, 包含 313 名患者, 低异质性证据($I^2 = 0\%$, $P = 0.463$)。结果显示: 肠道菌群结合化疗的结直肠癌患者临床疗效高于单纯化疗的患者, 联合肠道菌群的临床疗效是单纯化疗的 1.48 倍($P < 0.05$)。见图 7。

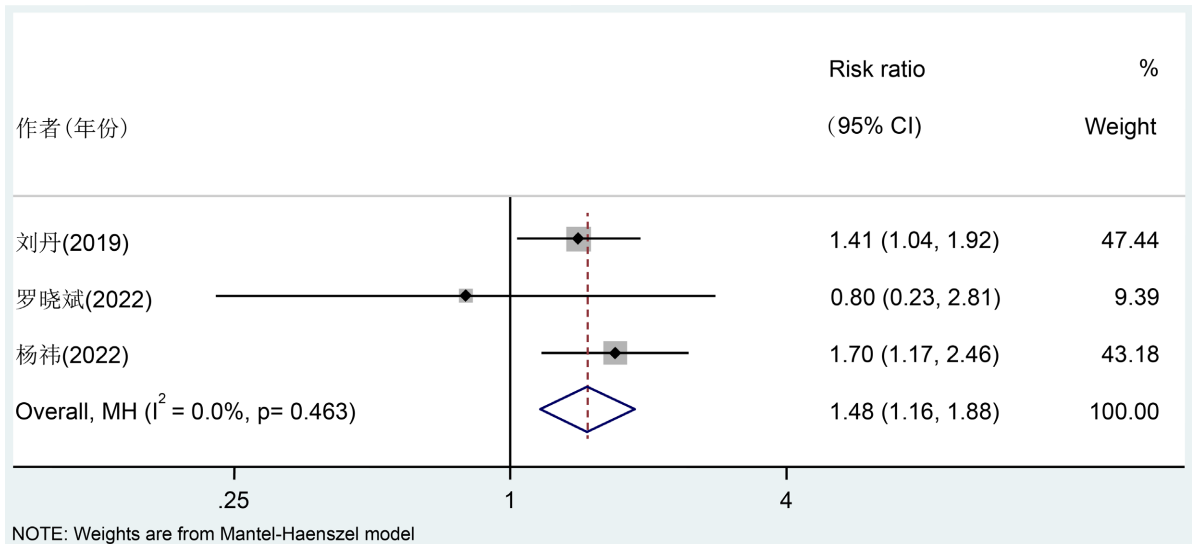


Figure 7. Forest plot for comparative analysis of clinical efficacy

图 7. 临床疗效对比分析森林图

3.3.5. 神经毒素

本次研究的 2 篇文献, 包含 332 名患者, 基于低异质性证据($I^2 = 0\%$, $P = 0.881$) (异质性不具有统计学意义)。结果显示: 肠道菌群结合化疗的结直肠癌患者神经毒素发生率低于单纯化疗的患者, 联合肠道菌群的神经毒素发生率是单纯化疗的 0.42 倍($P < 0.05$)。见图 8。

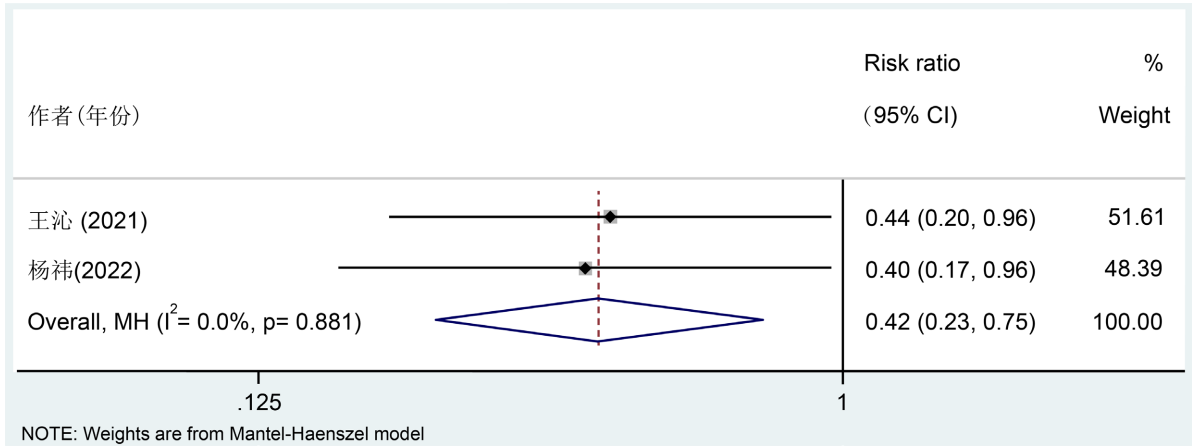


Figure 8. Comparative analysis forest plot of neurotoxins

图 8. 神经毒素对比分析森林图

3.3.6. CA199

本次研究的 2 篇文献, 两组的 ca199 的基线期差值(效应量)无异质性($I^2 = 0.0\% < 50\%$ 且 Q 检验的 $P = 0.483 > 0.1$), 选择固定效应合并基线期的效应量, 最终得出合并后的效应量为 0.09 ($Z = 0.084$, $P = 0.933$), 说明两组 ca199 的基线期差异无统计学意义, 基线均衡。治疗后, 经过异质性检验, $I^2 = 89.2\%$, 且 Q 检验 $P < 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间存在较强的异质性, 选择随机效应进行 Meta 分析。Meta 合并后的效应量 WMD 为 -6.961 (-12.864~-1.058), 且效应量显著($Z = -2.311$, $P = 0.021 < 0.05$), 干预组治疗后的 CA199 比对照组显著降低 6.96, 即干预效果显著。见图 9。

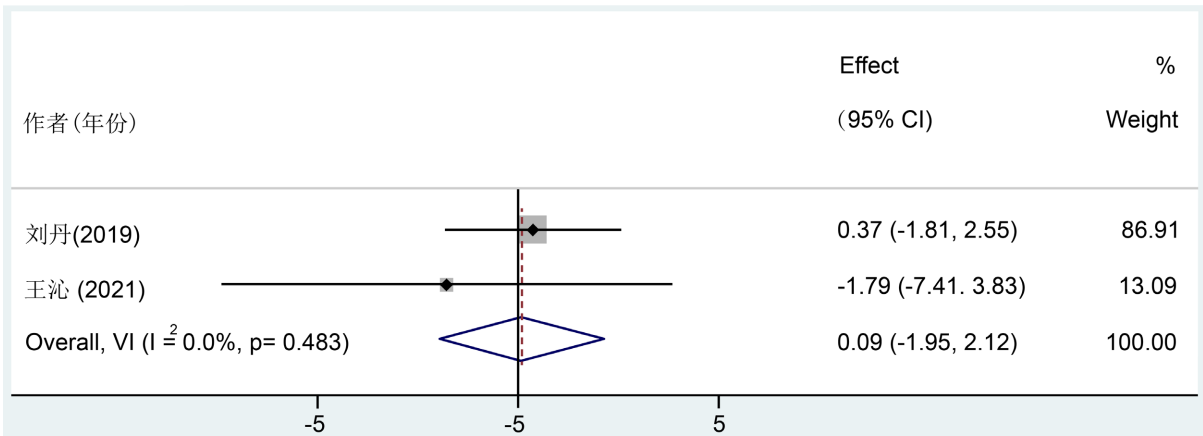


Figure 9. Baseline data comparison analysis forest plot for CA199
图 9. CA199 基线数据对比分析森林图

3.3.7. D-乳酸

本次研究的 4 篇文献，两组 D-乳酸基线期效应量无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.738$)，采用固定效应模型合并得效应量 -0.03 ($Z = -0.156$, $P = 0.876$)，说明两组 D-乳酸的基线期差异无统计学意义，基线均衡。异质性检验后异质性显著($I^2 = 96\%$, $P < 0.1$)，故选用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示干预组 D-乳酸水平显著降低($WMD = -3.88$, $95\% CI: -5.756 \sim -1.996$; $Z = -4.040$, $P < 0.001$)，降幅达 3.88 单位(见图 10)。

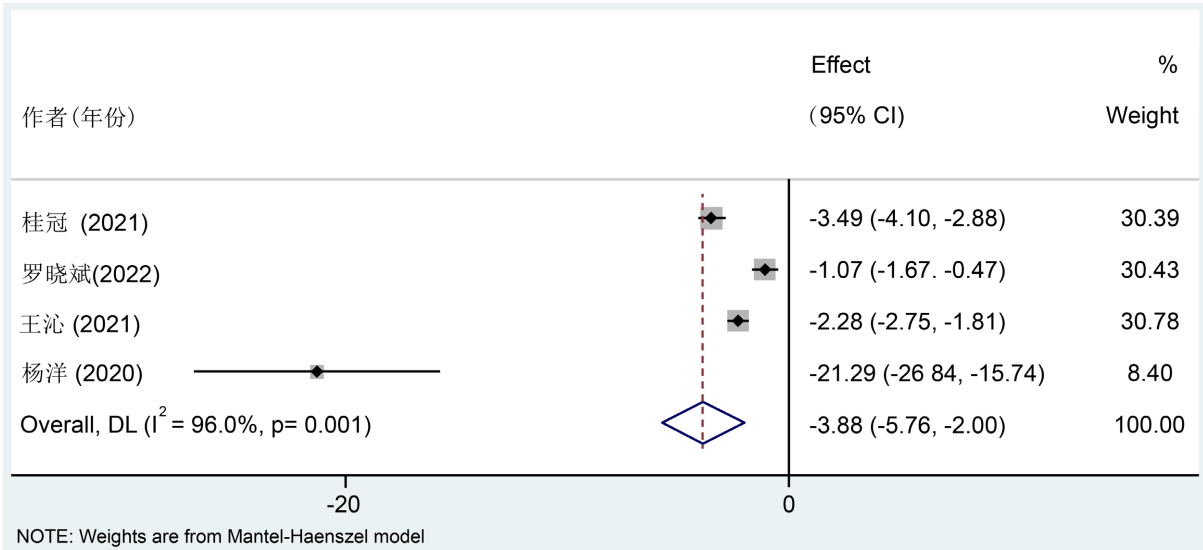


Figure 10. Forest plot for baseline data comparison of D-lactic acid
图 10. D-乳酸基线数据对比分析森林图

3.3.8. 乳酸杆菌

纳入的 6 篇文献中，两组基线期乳酸杆菌的效应量差异无异质性($I^2 = 0.0\%$, Q 检验 $P = 0.418$)，故采用固定效应模型合并，结果为 0.03 ($Z = 0.938$, $P = 0.348$)，说明两组乳酸杆菌的基线期差异无统计学意义，基线均衡。干预后效应量分析显示高度异质性($I^2 = 99.0\%$, Q 检验 $P < 0.1$)，采用随机效应模型合并，效应量 WMD 为 0.993 ($95\% CI: 0.298 \sim 1.688$, $Z = 2.800$, $P = 0.005$)。结果表明，干预组治疗后乳酸杆菌水平显著高于对照组(见图 11)。

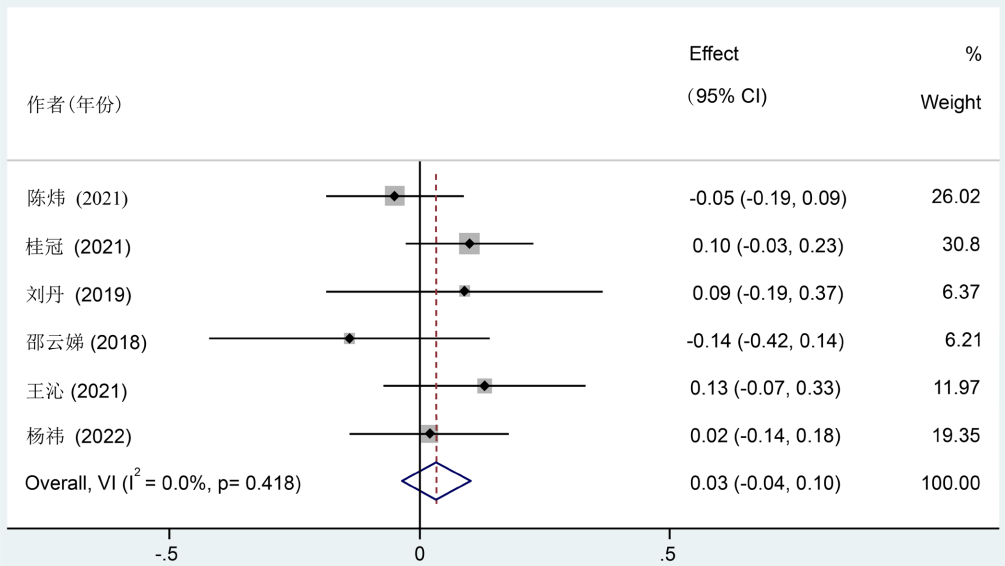


Figure 11. Baseline data comparison analysis forest plot of lactobacillus
图 11. 乳酸杆菌基线数据对比分析森林图

3.3.9. 大肠杆菌

在本次研究纳入的 6 篇文献中, 两组大肠杆菌基线期差值(效应量)的异质性检验结果显示: $I^2 = 11.2\%$ ($<50\%$)且 Q 检验 P 值为 0.344, 说明两组大肠杆菌的基线期差异无统计学意义, 基线均衡。因此采用固定效应模型合并基线期效应量, 最终得到合并效应量为 0.03 ($Z = 1.096$, $P = 0.273 > 0.05$), 差异无统计学意义。进一步对于干预后效应量进行异质性检验发现, $I^2 = 97.6\%$ 且 Q 检验 P 值 < 0.1 , 表明纳入文献间存在高度异质性, 故选择随机效应模型进行 Meta 分析。合并后的效应量 WMD 为 -0.840 (95% CI: -1.386~-0.294), 经 Z 检验($Z = -3.015$, $P = 0.003 < 0.05$)显示差异具有统计学意义, 说明干预组治疗后大肠杆菌水平较对照组显著降低 0.840, 提示干预措施具有显著效果。相关结果见图 12。

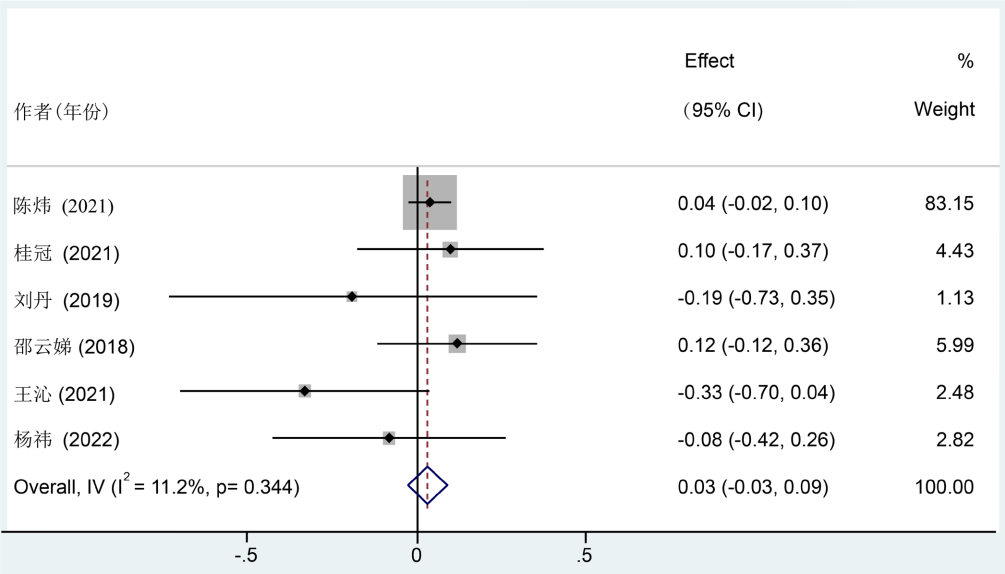


Figure 12. Comparative analysis forest plot of Escherichia coli data
图 12. 大肠杆菌数据对比分析森林图

3.3.10. 发表偏倚

结局变量中乳酸杆菌和大肠杆菌的纳入文献数据较多，选择治疗后大肠杆菌纳入文献数据，通过绘制漏斗图观察对称性评估发表偏倚大小，结果见图 13。图形呈现不对称性，说明纳入文献之间可能存在发表偏倚。

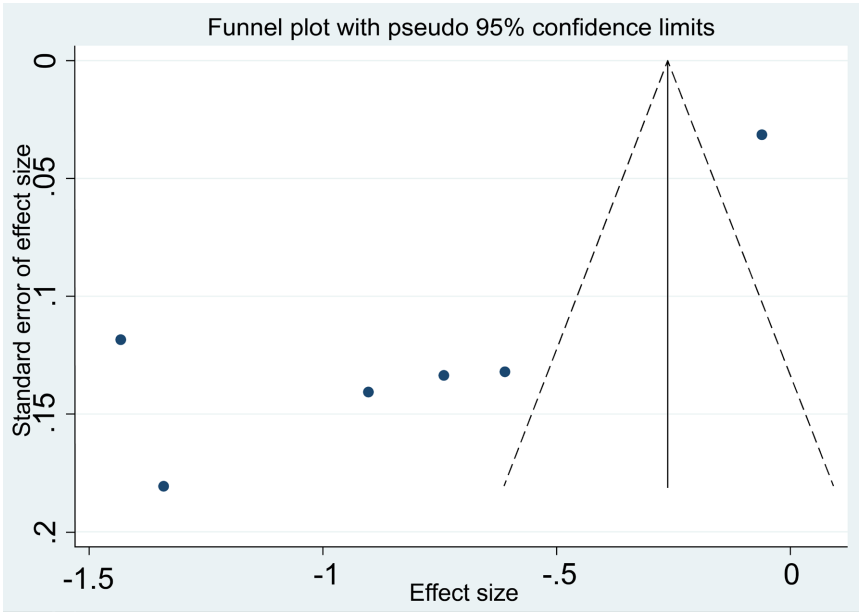


Figure 13. Comparison analysis funnel chart after treatment with *Escherichia coli*
图 13. 大肠杆菌治疗后对比分析漏斗图

4. 讨论

近年来，肠道菌群调控在肿瘤治疗中的辅助作用备受关注，尤其在化疗毒性管理领域展现出独特潜力。在对免疫检查点抑制剂反应中的恢复作用中，微生物群可能涉及癌细胞和免疫细胞，从而为识别这些药物反应的新生物标志物开辟了道路。揭示特定菌群(如 *Akkermansia muciniphila*)通过激活免疫应答增强化疗敏感性，并降低肠道炎症相关毒性[21]。

本研究通过 Meta 分析系统评估了肠道菌群调控对结直肠癌(CRC)奥沙利铂化疗毒性的改善作用，纳入 10 项随机对照试验(RCT)共 844 例患者，结果显示：肠道菌群干预可显著降低腹泻($RR = 0.332$)、腹胀($RR = 0.429$)、恶心呕吐($RR = 0.638$)及神经毒性($RR = 0.419$)发生率，同时改善肠道菌群平衡(乳酸杆菌 $\uparrow$ 、大肠杆菌 $\downarrow$)和屏障功能(D-乳酸 $\downarrow$)，降低毒性反应可提高患者化疗耐受性，为足剂量治疗创造条件，潜在延长生存获益。此外，CA199 水平下降($WMD = -6.961$)提示菌群干预可能通过抑制肿瘤微环境炎症增强化疗敏感性，这一发现与“菌群 - 免疫 - 化疗”协同机制的研究趋势高度契合[22]。这些发现为肠道菌群调控的临床应用提供了循证依据，同时也揭示了当前研究的局限性与未来探索方向。

本研究中多项结局指标存在显著异质性(CA199 治疗后 $I^2 = 89.2\%$ 、D-乳酸 $I^2 = 96\%$ 、乳酸杆菌 $I^2 = 99.0\%$ 、大肠杆菌 $I^2 = 97.6\%$)，其来源可能与以下因素相关：干预措施的异质性：纳入研究的干预方式包括不同种类的益生菌(双歧杆菌三联/四联活菌、酪酸梭菌活菌等)及粪菌移植，不同益生菌菌株的代谢特征、定植能力存在差异，粪菌移植的供体菌群组成与益生菌单一菌株/组合也存在本质区别，可能导致效应量差异。例如，酪酸梭菌可直接产生丁酸，对肠道屏障修复的针对性更强，而双歧杆菌更倾向于通过调节免疫细胞活性发挥作用。检测方法与时间点差异：不同研究对肿瘤标志物(CA199)、肠道菌群及 D-

乳酸的检测技术(如菌群检测的测序平台、CA199 的检测试剂盒)和时间点(如化疗周期中的检测节点)未统一,可能导致数据偏差。例如,部分研究在化疗 2 周期后检测指标,部分在 4 周期后检测,化疗累积毒性的差异可能影响结果。患者基线特征的潜在差异:尽管纳入标准限定为结直肠癌奥沙利铂化疗患者,但患者的肿瘤分期(I~IV 期)、术后时间、基础肠道菌群状态、合并用药情况等未被完全均衡,可能导致个体对干预措施的应答差异。例如,晚期患者的肠道微生态失衡更严重,对菌群调控的应答可能与早期患者不同。

本研究存在的偏倚风险对结果可靠性构成一定挑战:发表偏倚:大肠杆菌治疗后的漏斗图呈现不对称性,提示可能存在发表偏倚。临床研究中阳性结果更易被发表,阴性或中性结果可能被遗漏,这可能导致本研究高估肠道菌群调控的有益效应,尤其是对肠道菌群指标的改善作用。研究设计偏倚:2 篇纳入文献分别存在“盲法使用”和“选择偏倚”高风险。盲法缺失可能导致研究者或患者主观上低估不良反应发生率(如腹泻、腹胀等主观症状),产生绩效偏倚;随机序列生成或分配隐藏不明确则可能导致两组基线特征失衡,尽管本研究显示主要指标基线均衡,但仍可能对效应量估算产生潜在影响。数据完整性偏倚:部分研究未详细报告不良反应的严重程度分级(如神经毒性的 1~4 级分布),仅提供发生率数据,可能掩盖不同干预措施对重度毒性的改善差异,降低结果的精准性。

本文筛选的文献由于部分指标因干预方案、检测方法差异可能导致结果不确定性、异质性高;纳入文献中有两篇文献[11][19]分别存在“盲法使用”和“选择偏倚”高风险,但整体偏倚风险较低,对 meta 分析结果不会产生影响;因为纳入研究均为中国人群,且样本量较小,可能导致高估效应量。未来研究可以采用标准化流程,规范化指标来减少异质性,进一步纳入多中心、多组群 RCT 验证普适性。

综上所述,我国结直肠癌奥沙利铂化疗患者,化疗期间使用肠道菌群调控可以减少患者化疗药物所致的部分不良反应,预防肠道微生态系统失衡,增强患者的免疫力,改善患者化疗期间的生活质量,未来可以通过 RCT 对比不同菌株(如双歧杆菌 vs.乳酸杆菌)或干预方式的疗效差异,进一步制定个体化方案,但本文研究具有局限性,仍需大量的研究来验证。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金(批准号:2023LHMS08049)、内蒙古医科大学科技自万工程联合项目(批准号:VKD2020KJBW(LH)068)和内蒙古自治区人民医院院内基金(批准号:2019YN22)资助的课题。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Siegel, R.L., Wagle, N.S., Cercek, A., Smith, R.A. and Jemal, A. (2023) Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 233-254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
- [3] André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., et al. (2004) Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, **350**, 2343-2351. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032709>
- [4] 周敏莉, 丁晓美, 吕鹏凯. 2022-2023 年某院铂类药物不良反应分析[J]. 生命科学仪器, 2025, 23(1): 177-179.
- [5] Wang, X., Zhang, P. and Zhang, X. (2021) Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules*, **26**, Article 6076. <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>
- [6] Hu, L., Liu, Y., Kong, X., Wu, R., Peng, Q., Zhang, Y., et al. (2021) *Fusobacterium Nucleatum* Facilitates M2 Macrophage Polarization and Colorectal Carcinoma Progression by Activating TLR4/NF- κ B/s100a9 Cascade. *Frontiers in Immunology*, **12**, 658-681. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658681>
- [7] Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C.A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R.A., et al. (2013) Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*, **342**, 967-970.

- <https://doi.org/10.1126/science.1240527>
- [8] Rodriguez-Arrastia, M., Martinez-Ortigosa, A., Rueda-Ruzafa, L., Folch Ayora, A. and Ropero-Padilla, C. (2021) Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 4265. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084265>
- [9] Kim, J. and Lee, H.K. (2022) Potential Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Progression. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>
- [10] Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Chandler, J., Welch, V.A., Higgins, J.P., *et al.* (2019) Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ed000142>
- [11] Huang, F., Li, S., Chen, W., Han, Y., Yao, Y., Yang, L., *et al.* (2023) Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients*, **15**, Article 356. <https://doi.org/10.3390/nu15020356>
- [12] 陈炜. 益生菌联合肠内营养制剂对结直肠癌术后化疗患者的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.
- [13] 桂冠, 易健, 张善金, 等. 粪菌移植疗法治疗晚期结直肠癌 FOLFIRI 化疗方案相关难治性腹泻的效果观察[J]. 中国医学创新, 2021, 18(30): 10-14.
- [14] 刘丹, 栗文钊, 吴忠良. 双歧杆菌三联活菌联合 XELOX 化疗对大肠癌术后肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(32): 119-122.
- [15] 罗晓斌, 黄定鹏. 益生菌对结直肠癌患者放化疗期肠道菌群及肠屏障功能的影响[J]. 大医生, 2022, 7(1): 70-72.
- [16] 邵云娣, 路娜娜, 赵敏. 益生菌对结肠癌化疗患者肠道菌群及化疗相关并发症影响的研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(2): 23-26.
- [17] 王沁, 龚黎明, 郑惠. 酪酸梭菌活菌片对结直肠癌术后 FOLFOX4 方案化疗肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(8): 435-442.
- [18] 肖双. 奥沙利铂联合双歧杆菌三联活菌胶囊对结直肠癌术后患者免疫功能的意义分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(13): 124-126.
- [19] 杨洋. 谷氨酰胺、益生菌制剂在结直肠癌术后辅助化疗中对肠道屏障功能的影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [20] 杨祎. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合 FOLFOX 方案用于结直肠癌术后对肠道微生态及抗肿瘤免疫应答的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 95-98.
- [21] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P.M., Alou, M.T., Daillère, R., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of Pd-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [22] Ashley, J., Cordy, B., Lucia, D., Fradkin, L.G., Budnik, V. and Thomson, T. (2018) Retrovirus-Like Gag Protein Arc1 Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons. *Cell*, **172**, 262-274.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.022>