

服用益生菌对乳腺癌影响的Meta分析

王美玲, 何涛*, 伊娟, 李江

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院乳腺外科病区, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月27日

摘要

目的: 通过Meta分析的方式评估服用益生菌是否对乳腺癌有积极影响。方法: 荟萃分析遵循PRISMA声明的标准, 检索中英文数据库, 涉及以下数据库: PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊(维普网)数据库等。检索时间自建库至2024年6月。收集所有评估乳腺癌患者中益生菌干预的随机对照实验, 提取相关数据, 进行荟萃分析。结果: 最终19项干预研究被纳入荟萃分析, 共1041例患者。结果显示: 与对照组相比乳腺癌患者服用益生菌后在化疗后腹泻($OR = 0.16$; 95% CI: 0.07~0.38, $P < 0.0001$)、完全缓解率($OR = 2.77$; 95% CI: 1.25~6.13; $P = 0.01$)、 $CD4^+$ T淋巴细胞水平($MD = 2.42$; 95% CI: 1.58~3.25; $P < 0.00001$)、 $CD8^+$ T淋巴细胞水平($MD = -1.42$; 95% CI: -2.33~-0.51; $P = 0.002$)等方面的差异具有统计学意义。但是两组患者在体质指数、肿瘤坏死因子- α 的差异上没有统计学意义($P > 0.05$)。结论: 服用益生菌对乳腺癌患者的病情及预后有积极的影响。

关键词

益生菌, 乳腺癌, Meta分析

Meta Analysis of the Effect of Probiotics on Breast Cancer

Meiling Wang, Tao He*, Juan Yi, Jiang Li

Breast Surgery Ward, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou Inner Mongolia

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Objective: By means of meta-analysis to assess whether taking probiotics has a positive effect on breast cancer. **Method:** The meta-analysis followed the criteria stated by PRISMA and searched databases in both Chinese and English, including PubMed, Embase, Cochrane Library, China National

*通讯作者。

文章引用: 王美玲, 何涛, 伊娟, 李江. 服用益生菌对乳腺癌影响的 Meta 分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 686-697.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41098

Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, and Chinese Science and Technology Journal (VIP) Database. The search covered records from the inception of these databases up to June 2024. Collect all randomized controlled trials evaluating probiotic intervention in breast cancer patients, extract relevant data, and conduct a meta-analysis. Results: A total of 19 intervention studies involving 1041 patients were included in the meta-analysis. The results indicated that, compared to the control group, breast cancer patients who used probiotics exhibited statistically significant differences in several outcomes following chemotherapy: the incidence of diarrhea (OR = 0.16; 95% CI: 0.07 to 0.38; $P < 0.0001$), complete resolution rate (OR = 2.77; 95% CI: 1.25 to 6.13; $P = 0.01$), CD4⁺ T lymphocyte levels (MD= 2.42; 95% CI: 1.58 to 3.25; $P < 0.00001$), and CD8⁺ T lymphocyte levels (MD= -1.42; 95% CI: -2.33 to -0.51; $P = 0.002$). However, there were no statistically significant differences between the two groups in terms of body mass index, tumor necrosis factor- α ($P > 0.05$). Conclusions: The intake of probiotics has a positive influence on the condition and prognosis of breast cancer patients.

Keywords

Probiotic, Breast Cancer, 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

根据国际癌症研究中心(IARC)最新统计数据,乳腺癌占全球癌症病例数的 11.6%,是女性最常见的恶性肿瘤[1]。尽管乳腺癌的治疗方式诸多,但临床疗效仍有不尽人意之处。

益生菌与乳腺癌之间的关系是近年来研究的热点。多项研究表明,益生菌可能对乳腺癌的治疗和预防有积极作用。目前研究发现肠道菌群与乳腺癌的发生及治疗密切相关,维持肠道菌群的稳态对于肿瘤治疗至关重要。宿主微生物群作为机体重要的组成部分,近年来被认为是调节肿瘤易感性和疾病进展的重要媒介,且发现益生菌对乳腺癌发生有一定的抑制作用[2]-[5]。胃肠道是微生物栖息的最主要场所,乳腺组织也具有其独特的、多样化的微生物谱,对乳腺疾病的发生具有重要意义[6]。

益生菌作为一种潜在的辅助治疗手段,可能通过平衡肠道菌群和免疫调节,有助于改善乳腺癌的预后。目前无相关研究报道。益生菌的辅助作用及益生菌与现有治疗的交互作用存在着争议。本研究旨在进一步探讨服用益生菌是否对乳腺癌有积极影响,评估不同种类和组合的益生菌对乳腺癌患者的影响,分析益生菌多药组合相对于单一益生菌在乳腺癌中的差异。

2. 材料和方法

2.1. 文献检索

本系统综述和荟萃分析遵循 PRISMA 声明的标准[7]。英文关键词为:“breast neoplasms”、“probiotics”等,中文关键词为“乳腺肿瘤或乳腺癌”、“益生菌或益生元或胃肠道微生物或乳酸杆菌或大肠杆菌或双歧杆菌”等。文献检索涉及三个数据库:PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊(维普网)数据库。检索时间自建库至 2024 年 6 月。

2.2. 文献纳入排除标准

研究纳入和排除标准基于 PICO 框架(即人群、干预、对照和结果)[8]。仅纳入评估乳腺癌患者中

益生菌干预的随机对照试验,以安慰剂或空白组为对照组。包括以英语和中文发表的研究。排除标准:体外实验或动物实验、综述文章、会议摘要、信件、社论、评论、建议和指南,以及未经同行评审的研究。

2.3. 文献收集和数据提取

初筛过程中,两位作者独立评估了每篇研究,以决定是否纳入系统评价。对于纳入标准的分歧,通过小组讨论和达成共识解决。为提取数据,获取了所有相关研究的全文文档,并详细检查了正文、表格及图表中的信息。使用 R 语言中“robvis”包和“ggplot2”包绘制了偏倚风险图并评估了干预研究中的偏倚风险(ROB)。该工具评估了以下领域的偏倚:随机化过程中的偏倚;干预偏差;结果数据缺失带来的偏倚;结果测量中的偏倚;以及结果选择报告中的偏倚。在纳入文献中提取了以下变量:1) 作者、出版年份、研究类型、参与者数量和年龄范围、益生菌干预方案(包括剂量及治疗时间)和研究所在国家;2) 患者人口统计数据、人体测量指标如体重、体质指数 BMI、腰围等)及乳腺癌的分期和激素状态等特征;3) 相关特征/结果,包括代谢物、细胞因子(血清和尿液中测量)、CRP 和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化;4) 微生物多样性。并按益生菌类型(如仅乳酸杆菌或含/不含益生元的益生菌组合)及摄入持续时间进行亚组分析。

2.4. 统计学方法

文献管理使用 NoteExpress3.2 软件,文献数据收集提取采用 Excel 2003 软件。采用 R 语言进行 Meta 分析,用 Q 检验(P 值)对提取的数据进行异质性分析,同时结合 I^2 值来评估异质性大小[9]。若 $P > 0.10$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 表明无异质性,采用固定效应模型(fixed effects model, FEM)分析;反之表明存在异质性,则采用随机效应模型(random effects model, REM)分析。采用比值比(odds ratio, OR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)描述数据合并分析结果,并绘制森林图。运用敏感性分析检测 meta 分析结果的稳定性,同时采用漏斗图对发表偏倚进行评价。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

3. 结果

3.1. 研究选择

在检索到的 1073 篇文章中,英文 662 篇,中文 411 篇,筛选前删除了 197 篇重复文章。在审查了剩余 876 项研究的标题和摘要后,排除了 816 篇论文,检索了剩余的 60 篇文章进行全文筛选,并评估了它们是否适合进行荟萃分析。其中,有 41 篇出版物被排除;两篇研究非乳腺癌患者,一篇是体外研究,36 篇是方案论文,2 篇非同行评审文章。最后,从 2003 年至 2024 年的研究期间招募了 1041 人的 19 项干预研究[10]-[28]被纳入系统评价和荟萃分析。

3.2. 研究特征

纳入的 19 项研究发表于 2004 年至 2024 年之间,涉及六个不同的国家(奥地利、比利时/德国、中国、伊朗和美国)。确定了 14 项试验:一项随机交叉试验和 13 项随机对照试验,其中参与者被随机分配到对照组、安慰剂组或干预组以减少分配偏差。所有研究的参与者年龄从 18 岁到 89 岁不等。研究检查了各种益生菌方案:在乳腺癌患者中,单独使用乳酸杆菌(Lacto);乳酸杆菌与双歧杆菌组(ProLB);乳酸杆菌、双歧杆菌联合链球菌的益生菌组(ProLBS);乳酸杆菌、双歧杆菌联合肠球菌的益生菌组(ProLBE);双歧杆菌四联活菌片(包括婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌)。益生元方案:ProLB + 低聚果糖(FOS)、ProLBS + 低聚果糖(FOS)。给药剂量各不相同。治疗时间为 2~24 周(见表 1)。

Table 1. Characteristics of included studies**表 1.** 纳入文献的研究特征

Study Number	First Author, Year (Reference)	Country	Study Type	Participant Numbers (n)	Age Range (Years)	Probiotic Regimen	Dose	Duration
1	Nettleton, 2004 [10]	USA	Randomized crossover trial	40	36~72	ProLB + FOS	3 capsules (109 CFU)/15~30 mg FOS before breakfast	6 weeks
2	Nettleton, 2005 [11]	USA	Randomized crossover trial	40	36~73	ProLB + FOS	4 capsules (109 CFU)/15~30 mg FOS before breakfast	7 weeks
3	Nettleton, 2005 [12]	USA	Randomized crossover trial	40	36~74	ProLB + FOS	5 capsules (109 CFU)/15~30 mg FOS before breakfast	8 weeks
4	Donders, 2015 [13]	Belgium/Germany	Randomized trial	16	52~63	Lacto + ultra-low dose 0.03 mg estriol (E3)	1 tablet (Gynoflor®) daily followed by maintenance therapy for 8 weeks	4 weeks
5	Marschalek, 2017 [14]	Austria	Randomized placebo-controlled trial	22	18~45*	Lacto	1 capsule (2.5 × 10 ⁹ CFU) daily, 2 weeks twice/day	
6	Vafa, 2020 [15]	Iran	Parallel, randomized, placebo-controlled trial	135	50~57	ProLBS + FOS	1 capsule (109 CFU)/38.5 mg FOS daily	10 weeks
7	Vafa, 2022 [16]	Iran	Randomized clinical trial	88	35~73	ProLBS + FOS	1 capsule (109 CFU)/38.5 mg FOS daily	10 weeks
8	Totmaj, 2020 [17]	Iran	Randomized placebo-controlled trial	88	35~74	ProLBS + FOS	2 capsule (109 CFU)/38.5 mg FOS daily	11 weeks
9	Pellegrini, 2020 [18]	Iran	Randomized open-label trial	34	<70*	ProLB	1 sachet (4 × 10 ⁹ CFU) daily	2 months
10	Lahiji, 2021a [19]	Iran	Randomized placebo-controlled	76	50~75	ProLBS + FOS	1 capsule (109 CFU)/38.5 mg FOS daily	8 weeks
11	Lahiji, 2021b [20]	Iran	Randomized placebo-controlled trial	76	50~76	ProLBS + FOS	2 capsule (109 CFU)/38.5 mg FOS daily	9 weeks
12	Juan, 2022 [21]	China	Randomized placebo-controlled trial	160	28~63	ProLBE	3 capsules (0.84 g) per time, twice/day	3 weeks
13	Juan, 2021 [22]	China	Randomized placebo-controlled trial	100	28~64	ProLBE	4 capsules (0.84 g) per time, twice/day	4 weeks
14	Duygu, 2023 [23]	USA	Randomized clinical trial	86	20~89	tablets, yogurt, drinks, and other products	NA	NA
15	瞿丛新, 2016 [24]	中国	Randomized clinical trial	128	<80*	ProLBE	210 mg/粒, 口服, 630 mg, 2 次/d	1 周
16	罗秀, 2022 [25]	中国	Randomized clinical trial	86	40~64	双歧杆菌四联活菌片	1. 5 g/次, 3 次/d	13 周
17	温钦生, 2023 [26]	中国	Randomized clinical trial	100	45~79	双歧杆菌四联活菌片	3 片/次, 2 次/d	12 周
18	陆琼, 2023 [27]	中国	Randomized clinical trial	40	31~79	ProLBE	0.21 g/粒, 0.63 g/次, 3 次/d	24 周
19	季红敏, 2024 [28]	中国	Randomized clinical trial	30	≥18*	ProLBE	每片 0.5 g, 每次 4 片, 3 次/d	4 周

缩写: Lacto, 单独的乳杆菌; ProLB, 包含乳杆菌和双歧杆菌的益生菌; ProLBS, 包含乳杆菌、双歧杆菌和链球菌的益生菌; ProLBE, 包含乳杆菌、双歧杆菌和肠球菌的益生菌; FOS, 低聚果糖。*仅提供纳入标准。

3.3. 人口统计特征

总共有 1041 名参与者参与了本研究；50.5%被分配到干预组(益生菌和/或益生元)，43.4%被分配到安慰剂组，6.1%被分配到对照组。接受干预、安慰剂和对照组的参与者的平均年龄分别为 55.06 岁(SD = 6.76)、55.01 岁(SD = 7.23)和 53.24 岁(SD = 3.55)。总共有 373 名研究参与者(65%)的 BMI ≥ 25。其中包括 63%的益生菌组参与者、58%的安慰剂组参与者以及所有已确定的对照对象。审查对象为 I 期至 III 期乳腺癌患者，这些患者癌症仍在发生或患者已康复，其中 II 期病例的占比较高。每项研究中四分之三的参与者为 ER 阳性，超过三分之二的病例为 PR 阳性，超过 68%的病例为 HER2 阴性。在各个研究地区中，中国占干预组和安慰剂组参与者的一半左右(见表 2)。

Table 2. Table of demographic characteristics
表 2. 人口统计特征表格

特征	干预组	安慰剂组	空白组
总数, n (占总数的百分比)	526	452	63
年龄, 平均值(±SD)	55.06 (6.76)	55.01 (7.23)	53.24 (3.55)
体质指数(公斤/米 ²)			
<25	96	80	0
≥25	183	127	63
未知	11	11	0
乳腺癌分期			
I 期	116	47	27
II 期	175	126	73
III 期	80	59	32
IV 期	8	7	
ER 状态			
阴性	72	71	28
阳性	23	22	10
PR 状态			
阴性	70	59	28
阳性	25	30	13
HER2 状态			
阴性	34	38	6
阳性	141	135	13
国家			
美国	82	44	0
比利时/德国	16	0	0
奥地利	11	11	0
伊朗	143	127	63
中国	274	270	0

3.4. 偏移风险

纳入的 19 项研究中，有三项研究[20]-[22]被确定为总体 ROB 较高，七项研究被解释为存在一些问题，九项研究被确定为所有领域的 ROB 均较低(见图 1A)，19 项纳入研究的偏倚风险(ROB)总体总结见下图 1B。

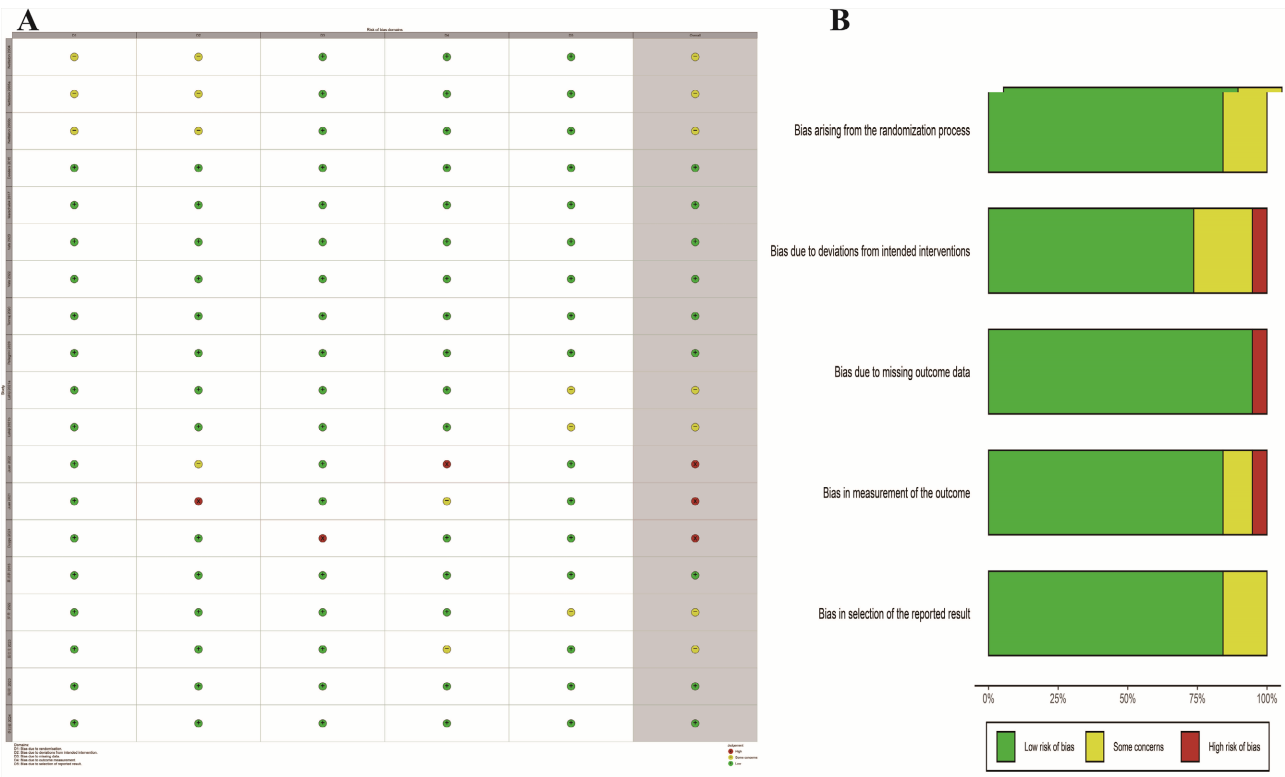


Figure 1. Risk of Bias (ROB) analysis
图 1. 偏倚风险(ROB)分析

3.5. 体质指数

在七项研究中，对益生菌和安慰剂治疗之前和之后的体质指数(BMI)进行了评估[15][17][18][20][22][24][28](见图 2)。总体而言，荟萃分析显示，与安慰剂相比，益生菌降低了乳腺癌患者和幸存者的 BMI (MD = -0.02; 95% CI: -0.50~0.46; P = 0.94)。但这种差异并不具有统计学意义。

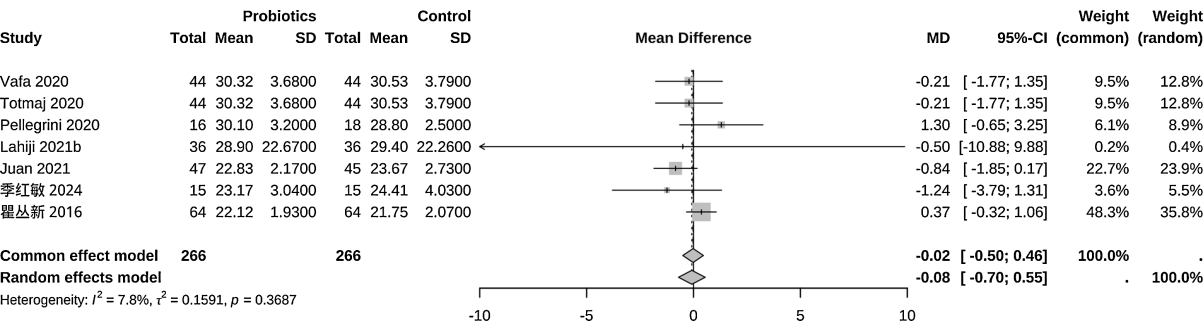


Figure 2. Meta-analysis of probiotics on BMI
图 2. 益生菌对 BMI 的荟萃分析

3.6. 肿瘤坏死因子- α

三项研究[17] [20] [27]对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的荟萃分析显示, 使用益生菌可降低乳腺癌患者的TNF- α (MD = -7.35; 95% CI: -19.27~4.57; $P < 0.23$); 使用 ProLBS + FOS 干预后, 病情有显著改善(MD = -15.06; 95% CI: -23.20~-6.91; $P < 0.01$); 使用 ProLBE 干预后, 病情有所改善(MD = -7.35; 95% CI:-19.27~-4.57; $P < 0.01$); 总体分析由于异质性较高, 效应值无统计学意义, 而 ProLBS + FOS 亚组的效应显著。这可能表明总体分析被高异质性研究的差异掩盖, 而分组后, ProLBS + FOS 亚组中干预的一致性和效果得以体现。参见图 3。

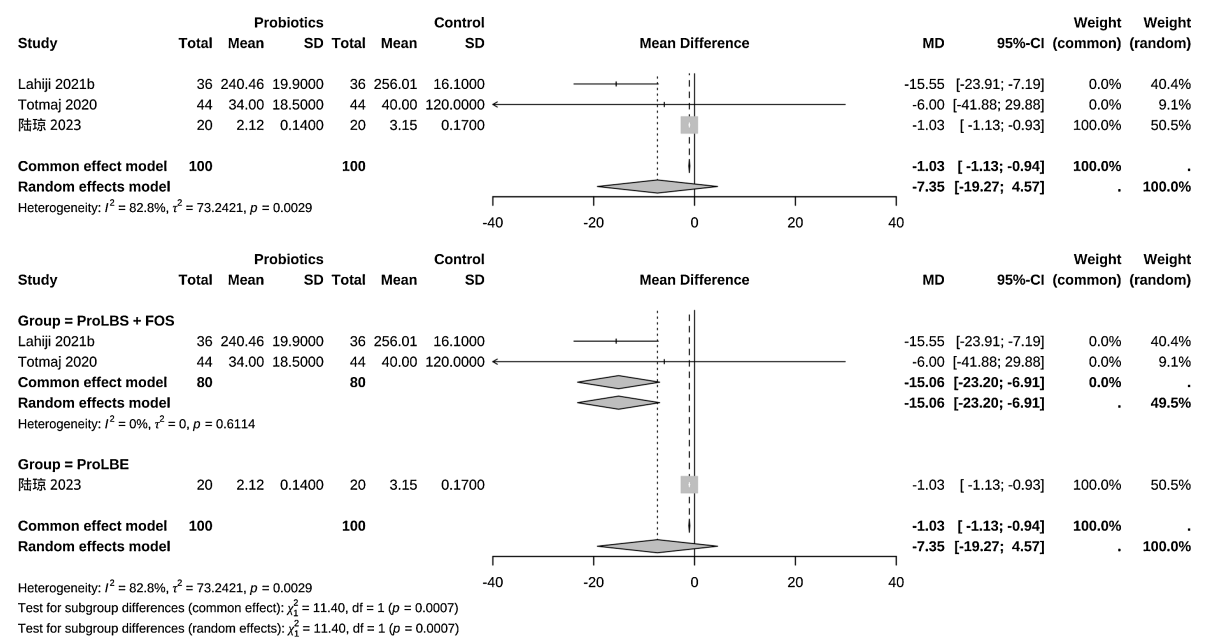


Figure 3. Meta-analysis of tumor necrosis factor- α

图 3. 肿瘤坏死因子- α 的荟萃分析

3.7. 化疗后腹泻

两项研究[24]-[27]对化疗后腹泻情况进行的荟萃分析中, 表明益生菌干预能够降低患者的腹泻发生情况(OR = 0.16; 95% CI: 0.07~0.38; $P < 0.0001$), 其差异具有统计学意义(见图 4)。

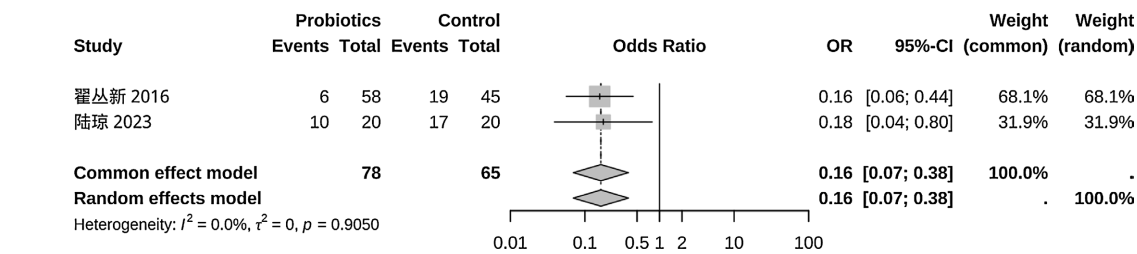


Figure 4. Meta-analysis of diarrhea after chemotherapy

图 4. 化疗后腹泻的荟萃分析

3.8. 完全缓解率

在对乳腺癌患者的临床疗效 - 完全缓解率的情况进行的荟萃分析中, 两项研究[26] [27]表明使用

益生菌能够显著改善患者的临床疗效($OR = 2.77$; 95% CI: 1.25~6.13; $P = 0.01$), 其差异具有统计学意义(见图 5)。

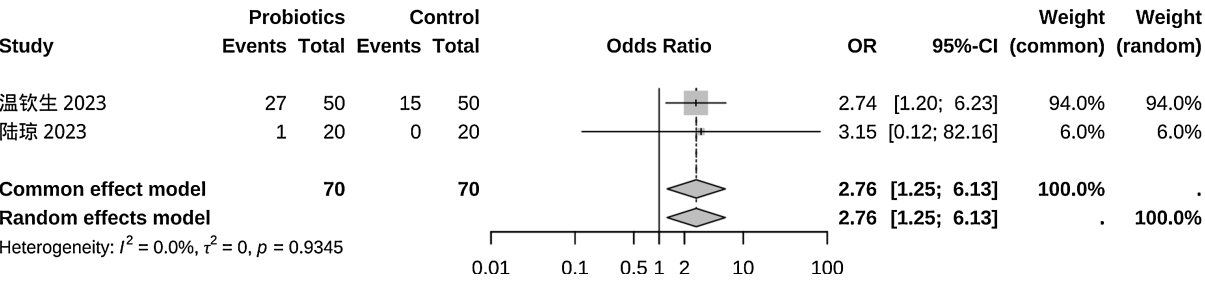


Figure 5. Meta-analysis of complete remission rates
图 5. 完全缓解率的荟萃分析

3.9. CD4⁺ T 淋巴细胞水平

在对乳腺癌患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞水平的情况进行的荟萃分析中, 两项研究[25]-[27]表明使用益生菌能够显著增加患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞水平($MD = 2.42$; 95% CI: 1.58~3.25; $P < 0.00001$), 其差异具有统计学意义(见图 6)。

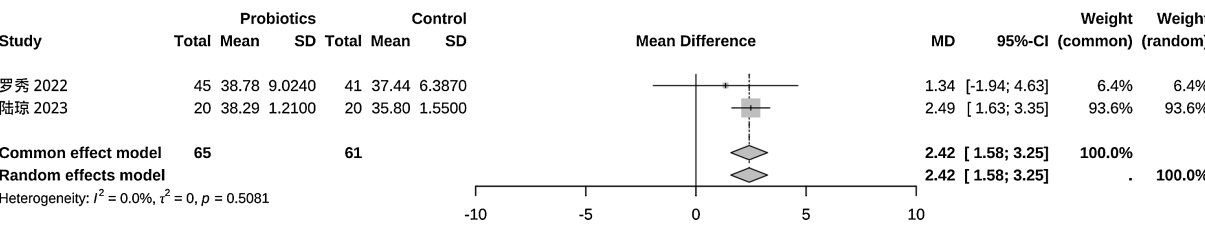


Figure 6. Meta-analysis of CD4⁺ T lymphocyte levels
图 6. CD4⁺ T 淋巴细胞水平的荟萃分析

3.10. CD8⁺ T 淋巴细胞水平

在对乳腺癌患者的 CD8⁺ T 淋巴细胞水平的情况进行的荟萃分析中, 两项研究[25]-[27]表明使用益生菌能够显著降低患者 CD8⁺ T 淋巴细胞细胞的水平($MD = -1.42$; 95% CI: -2.33~-0.51; $P = 0.002$), 其差异具有统计学意义(见图 7)。

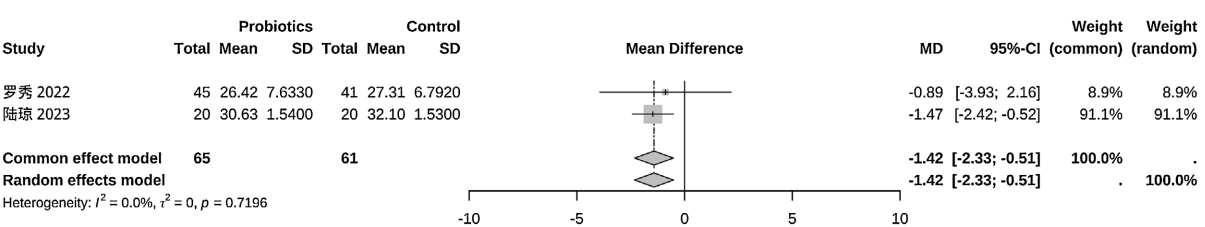


Figure 7. Meta-analysis of CD8⁺ T lymphocyte levels
图 7. CD8⁺ T 淋巴细胞水平的荟萃分析

3.11. 发表偏移风险

对包含以上结局指标的 14 项试验进行发表偏移评估, 漏斗图显示, 图形左右分布大致对称, 表明可能不存在发表偏移。见图 8。

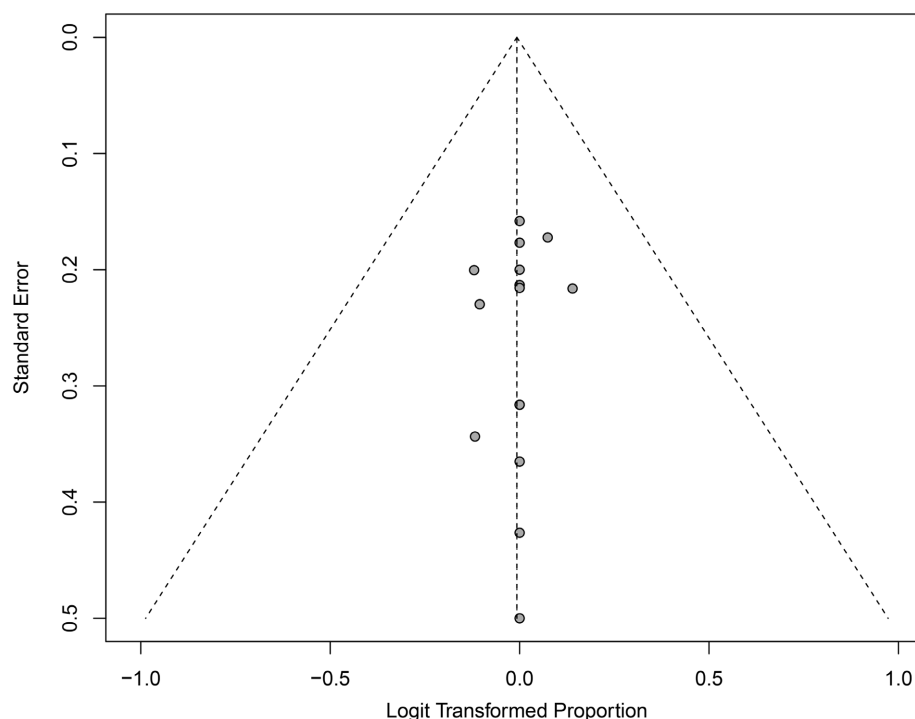


Figure 8. Funnel plot of publication bias

图 8. 发表偏移漏斗图

4. 讨论

虽然乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一,但仅有少部分患者具有遗传易感性或暴露于已知环境风险因素,如激素暴露;半数以上乳腺癌患者的病因目前尚不明确[29]。因此在现有的治疗基础上改善患者病情及预后也具有重要意义。多项研究发现,益生菌与乳腺癌的发生发展有着紧密联系。

荟萃分析表明,服用益生菌能够降低患者化疗后腹泻发生情况。益生菌可定植于肠道黏膜,形成生物屏障,调节胃肠道生态;当肠道微生物群失衡时,炎症因子升高,而增加益生菌的摄入,可起到促进肠道微生物群平衡的作用,对炎症因子起到显著的抑制作用,改善肠道炎症反应[30]。这对于乳腺癌患者在接受化疗药物时的响应具有积极影响,同时对肠道健康起到保护作用,有助于减少药物引起的腹泻情况。本研究结果支持了这一观点。

机体的免疫细胞在正常情况下处于动态平衡状态,有研究表明,机体的免疫功能与患癌风险呈负相关[31]。T淋巴细胞作为机体发挥免疫作用的重要细胞成分,其中 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞是机体免疫系统中重要成员[32],参与机体的免疫调节的同时还参与机体的免疫应答反应,其细胞组成的数量更是反映了免疫现状[33]。当机体肿瘤发生时,其分泌某些大量免疫抑制因子,导致机体的免疫功能及平衡遭到破坏,诱发 $CD8^+$ T细胞的产生,并反馈性抑制 $CD4^+$ T细胞的成熟及产生,从而产生乳腺癌患者外周血 $CD4^+$ T细胞数量的减少及 $CD8^+$ T细胞绝对数值的增加,打破了T淋巴细胞亚群的动态平衡,机体免疫功能紊乱,导致肿瘤进一步发生及发展[34]。本研究发现,通过益生菌干预,可以显著增加患者体内的 $CD4^+$ T细胞水平,同时减少 $CD8^+$ T细胞水平。血液循环中的更多T淋巴细胞被激活,激活后的T淋巴细胞可向肿瘤组织周围进行迁移和浸润,从而增加T淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的作用,提高抗肿瘤效果,延长患者生存时间[35]。

本研究发现,服用益生菌能够显著改善患者临床疗效-完全缓解率的发生情况。益生菌通过调节乳

腺癌患者的胃肠道生态,改善患者化疗后腹泻情况,从而提高患者对药物的耐受性,提高治疗效果。同时益生菌能够通过增强患者免疫功能,提高患者本身抗肿瘤能力,提升机体的免疫抵抗。因此,益生菌通过多种机制有效提高乳腺癌患者的完全缓解率。

有研究发现,乳腺癌患者的 TNF- α 组织水平升高与较高级别的肿瘤、转移风险增加、治疗效果不佳以及疾病恢复机会低有关[36][37]。如乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌等益生菌被认为能通过靶向抑制关键细胞促炎信号通路的活性,从而抑制多种上皮细胞类型中 TNF- α 的转录和释放[38]。在 ProLBS + FOS 亚组中,能够明显降低患者 TNF- α 水平。考虑到 TNF- α 的重要作用,使用益生菌似乎是有道理的,以减轻癌症的严重性和/或症状,并为乳腺癌患者提供预后改善。与对照组相比,益生菌干预后未能显著改变患者 BMI,这一发现未能支持益生菌可能有助于减轻肥胖和血脂异常的观点[39]。原因可能在于研究间干预措施不同,导致总体结果偏差,也可能与益生菌的剂量及服用时间不同相关。

值得注意的是,本研究仍存在一些局限性:1) 样本量仍较小,结果易发生偏移。2) 研究主要关注短期内益生菌的效果,长期效果和安全性仍需进一步研究。3) 关于哪种益生菌或哪种益生菌组合更有效、有效剂量等方面需进一步探讨。

5. 结论

综上所述,本研究发现:1) 益生菌/益生元干预措施能够改善化疗后腹泻发生情况,改善患者生活质量。2) 益生菌能够通过调节 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞水平,增强患者机体免疫功能,提高患者自身抗肿瘤能力。3) 服用益生菌通过以上机制改善患者疾病完全缓解率,改善患者预后及延长患者生存期。

参考文献

- [1] 本刊讯. 国际权威机构发布全球癌症发病率和死亡人数最新状况[J]. 人人健康, 2024(11): 9.
- [2] Hassan, Z., Mustafa, S., Rahim, R.A. and Isa, N.M. (2015) Anti-Breast Cancer Effects of Live, Heat-Killed and Cytoplasmic Fractions of Enterococcus Faecalis and Staphylococcus Hominis Isolated from Human Breast Milk. *In Vitro Cellular & Developmental Biology—Animal*, 52, 337-348. <https://doi.org/10.1007/s11626-015-9978-8>
- [3] de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C., LeBlanc, N. and Perdigon, G. (2005) Effects of Milk Fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a Murine Breast Cancer Model. *Breast Cancer Research*, 7, R477-R486. <https://doi.org/10.1186/bcr1032>
- [4] Lê, M.G., Moulton, L.H., Hill, C. and Kramar, A. (1986) Consumption of Dairy Produce and Alcohol in a Case-Control Study of Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 77, 633-636. <https://doi.org/10.1093/jnci/77.3.633>
- [5] Takagi, A., Kano, M. and Kaga, C. (2015) Possibility of Breast Cancer Prevention: Use of Soy Isoflavones and Fermented Soy Beverage Produced Using Probiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 10907-10920. <https://doi.org/10.3390/ijms160510907>
- [6] Hieken, T.J., Chen, J., Hoskin, T.L., Walther-Antonio, M., Johnson, S., Ramaker, S., et al. (2016) The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Scientific Reports*, 6, Article No. 30751. <https://doi.org/10.1038/srep30751>
- [7] Page, M.J., Moher, D., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al. (2021) PRISMA 2020 Explanation and Elaboration: Updated Guidance and Exemplars for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- [8] Morgan, R.L., Whaley, P., Thayer, K.A. and Schünemann, H.J. (2018) Identifying the PECO: A Framework for Formulating Good Questions to Explore the Association of Environmental and Other Exposures with Health Outcomes. *Environment International*, 121, 1027-1031. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.015>
- [9] 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, Ed000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ed000142>
- [10] Nettleton, J.A., Greany, K.A., Wangen, K.E., Kurzer, M.S., Thomas, W. and Adlercreutz, H. (2004) Plasma Phytoestrogens Are Not Altered by Probiotic Consumption in Postmenopausal Women with and without a History of Breast Cancer. *The Journal of Nutrition*, 134, 1998-2003. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.1998>

- [11] Nettleton, J.A., Greany, K.A., Thomas, W., Wangen, K.E., Adlercreutz, H. and Kurzer, M.S. (2005) The Effect of Soy Consumption on the Urinary 2:16-Hydroxyestrone Ratio in Postmenopausal Women Depends on Equol Production Status but Is Not Influenced by Probiotic Consumption. *The Journal of Nutrition*, **135**, 603-608. <https://doi.org/10.1093/jn/135.3.603>
- [12] Nettleton, J.A., Greany, K.A., Thomas, W., Wangen, K.E., Adlercreutz, H. and Kurzer, M.S. (2005) Short-Term Soy and Probiotic Supplementation Does Not Markedly Affect Concentrations of Reproductive Hormones in Postmenopausal Women with and without Histories of Breast Cancer. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **11**, 1067-1074. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.1067>
- [13] Donders, G., Bellen, G., Neven, P., Grob, P., Prasauskas, V., Buchholz, S., *et al.* (2015) Effect of Ultra-Low-Dose Estriol and Lactobacilli Vaginal Tablets (gynoflor®) on Inflammatory and Infectious Markers of the Vaginal Ecosystem in Postmenopausal Women with Breast Cancer on Aromatase Inhibitors. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **34**, 2023-2028. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1>
- [14] Marschalek, J., Farr, A., Marschalek, M., Domig, K.J., Kneifel, W., Singer, C.F., *et al.* (2017) Influence of Orally Administered Probiotic Lactobacillus Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast Care*, **12**, 335-339. <https://doi.org/10.1159/000478994>
- [15] Vafa, S., Zarrati, M., Malakootinejad, M., Totmaj, A.S., Zayeri, F., Salehi, M., *et al.* (2020) Calorie Restriction and Synbiotics Effect on Quality of Life and Edema Reduction in Breast Cancer-Related Lymphedema, a Clinical Trial. *The Breast*, **54**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.008>
- [16] Vafa, S., Haghighat, S., Janani, L., Totmaj, A.S., Navaei, M., *et al.* (2020) The Effects of Synbiotic Supplementation on Serum Inflammatory Markers and Edema Volume in Breast Cancer Survivors with Lymphedema. *EXCLI Journal*, **19**, 1-15.
- [17] Saneei Totmaj, A., Haghighat, S., Jaberzadeh, S., Navaei, M., Vafa, S., Janani, L., *et al.* (2021) The Effects of Synbiotic Supplementation on Serum Anti-Inflammatory Factors in the Survivors of Breast Cancer with Lymphedema Following a Low Calorie Diet: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Nutrition and Cancer*, **74**, 869-881. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1933096>
- [18] Pellegrini, M., Ippolito, M., Monge, T., Violi, R., Cappello, P., Ferrocino, I., *et al.* (2020) Gut Microbiota Composition after Diet and Probiotics in Overweight Breast Cancer Survivors: A Randomized Open-Label Pilot Intervention Trial. *Nutrition*, **74**, Article ID: 110749. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110749>
- [19] Raji Lahiji, M., Najafi, S., Janani, L., Yazdani, B., Razmpoosh, E. and Zarrati, M. (2021) The Effect of Synbiotic on Glycemic Profile and Sex Hormones in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors Following a Weight-Loss Diet: A Randomized, Triple-Blind, Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, **40**, 394-403. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.043>
- [20] Raji Lahiji, M., Zarrati, M., Najafi, S., Yazdani, B., Cheshmazar, E., Razmpoosh, E., *et al.* (2021) Effects of Synbiotic Supplementation on Serum Adiponectin and Inflammation Status of Overweight and Obese Breast Cancer Survivors: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Supportive Care in Cancer*, **29**, 4147-4157. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05926-8>
- [21] Juan, Z., Chen, J., Ding, B., Yongping, L., Liu, K., Wang, L., *et al.* (2022) Probiotic Supplement Attenuates Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer: A Randomised, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Cancer*, **161**, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.006>
- [22] Juan, Z., Qing, Z., Yongping, L., Qian, L., Wu, W., Wen, Y., *et al.* (2021) Probiotics for the Treatment of Docetaxel-Related Weight Gain of Breast Cancer Patients—A Single-Center, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article ID: 762929. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.762929>
- [23] Altinok Dindar, D., Chun, B., Palma, A., Cheney, J., Krieger, M., Kasschau, K., *et al.* (2023) Association between Gut Microbiota and Breast Cancer: Diet as a Potential Modulating Factor. *Nutrients*, **15**, Article No. 4628. <https://doi.org/10.3390/nu15214628>
- [24] 瞿丛新. 双歧杆菌三联活菌胶囊预防乳腺癌患者化疗后肠道菌群失调症的应用研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 704-706.
- [25] 罗秀, 农先胜, 庄劲, 苏延旭, 林素梅, 吕聪, 杨小叶. 双歧杆菌四联活菌对乳腺癌化疗患者免疫功能和化疗不良反应的影响[J]. 广西医学, 2022, 44(3): 262-265.
- [26] 温钦生, 张弢, 周慧, 樊露露, 余南飞. 肠道菌群干预晚期乳腺癌靶向药物所致腹泻的临床效果[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(3): 320-323.
- [27] 陆琼, 王洁. 肠道益生菌在人表皮生长因子受体-2 阳性晚期乳腺癌治疗中对患者的腹泻反应及抗肿瘤疗效的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(17): 47-49.

- [28] 季红敏, 李秀川, 刘春芳, 张梦媛, 郭琼, 李仪, 钱军. 乳腺癌病人化疗期间口服益生菌制剂对肠道菌群和认知功能障碍的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2024, 31(2): 92-100.
- [29] 郑雅琦, 秦子涵, 盛世盈, 杨庄青. 微生物群与乳腺癌相关性的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2022(5): 581-585.
- [30] 古晓东, 兰超, 张华一, 等. 吡咯替尼治疗人表皮生长因子受体 2 阳性转移性乳腺癌效果及影响因素研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(3): 200-204.
- [31] Burkholder, B., Huang, R., Burgess, R., Luo, S., Jones, V.S., Zhang, W., *et al.* (2014) Tumor-Induced Perturbations of Cytokines and Immune Cell Networks. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1845**, 182-201. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.01.004>
- [32] Sauls, R.S., Mccausland, C. and Taylor, B.N. (2022) Histology, T-Cell Lymphocyte. *Stat Pearls*, 35.
- [33] 孙克娜, 陈英剑, 宋御繁, 等. 外周血 T 细胞及双阴性 T 细胞在结直肠癌患者中的变化及临床意义[J]. 现代免疫学, 2021, 41(4): 297-301, 306.
- [34] 靳颖, 高庆双. 乳腺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及其检测的意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(83): 107.
- [35] 左永刚, 刘家才, 郭鑫, 等. 外周血 T 淋巴细胞及双阴性 T 细胞在乳腺癌中的变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 5945-5950.
- [36] Al-Hatamleh, M.A.I., Ahmad, S., Boer, J.C., Lim, J., Chen, X., Plebanski, M., *et al.* (2019) A Perspective Review on the Role of Nanomedicine in the Modulation of TNF-TNFR2 Axis in Breast Cancer Immunotherapy. *Journal of Oncology*, **2019**, Article ID: 6313242. <https://doi.org/10.1155/2019/6313242>
- [37] Weitzenfeld, P., Meron, N., Leibovich-Rivkin, T., Meshel, T. and Ben-Baruch, A. (2013) Progression of Luminal Breast Tumors Is Promoted by Ménage À Trois between the Inflammatory Cytokine TNF α and the Hormonal and Growth-Supporting Arms of the Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article ID: 720536. <https://doi.org/10.1155/2013/720536>
- [38] Vincenzi, A., Goettert, M.I. and Volken de Souza, C.F. (2021) An Evaluation of the Effects of Probiotics on Tumoral Necrosis Factor (TNF- α) Signaling and Gene Expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **57**, 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.10.004>
- [39] Mazloom, K., Siddiqi, I. and Covasa, M. (2019) Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*, **11**, Article No. 258. <https://doi.org/10.3390/nu11020258>