

结直肠癌围手术期益生菌治疗的保护机制与临床应用

谭云达^{1*}, 刘 通², 王运成^{2#}, 龙鹏臣^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²百色市人民医院胃肠外科, 广西 百色

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘 要

结直肠癌作为多因素介导的全球性健康负担, 其发病率与死亡率呈持续上升趋势。尽管根治性手术仍是治疗核心, 但围手术期肠道菌群失调、免疫抑制及代谢紊乱等病理状态显著增加术后并发症风险, 并可能影响患者长期生存。近年研究表明, 益生菌通过调控肠道微生态平衡, 在结直肠癌防治中呈现多效性作用, 包括但不限于: 1) 重塑肠道菌群结构; 2) 保护肠黏膜屏障完整性; 3) 调控宿主免疫应答; 4) 纠正代谢失衡。本文系统综述益生菌在围手术期的多维度保护机制及其降低术后并发症的临床应用潜力, 以期围手术期管理提供循证依据。

关键词

益生菌治疗, 结直肠癌, 围手术期, 肠道微生态

Protective Mechanism and Clinical Application of Probiotics in Perioperative Treatment of Colorectal Cancer

Yunda Tan^{1*}, Tong Liu², Yuncheng Wang^{2#}, Pengchen Long^{2#}

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Gastrointestinal Surgery, Baise People's Hospital, Baise Guangxi

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Colorectal cancer is a global health burden mediated by multiple factors, and its morbidity and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谭云达, 刘通, 王运成, 龙鹏臣. 结直肠癌围手术期益生菌治疗的保护机制与临床应用[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(4): 124-131. DOI: 10.12677/jcpm.2025.44425

mortality continue to rise. Although radical surgery is still the core of treatment, perioperative pathological conditions such as intestinal flora imbalance, immunosuppression and metabolic disorders significantly increase the risk of postoperative complications and may affect the long-term survival of patients. Recent studies have shown that probiotics play a pleiotropic role in the prevention and treatment of colorectal cancer by regulating intestinal microecological balance, including but not limited to: 1) Remodeling the structure of intestinal flora; 2) Protect the integrity of intestinal mucosal barrier; 3) Regulating host immune response; 4) Correct metabolic imbalance. This article systematically reviews the multi-dimensional protection mechanism of probiotics in perioperative period and its clinical application potential in reducing postoperative complications, in order to provide evidence-based basis for perioperative management.

Keywords

Perioperative Treatment, Colorectal Cancer, Perioperative Period, Intestinal Microecology

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)作为全球第三高发恶性肿瘤[1],其围手术期管理面临肠道微生态失衡引发的并发症风险挑战,尽管传统干预措施(如术前肠道准备、抗生素使用、抑酸治疗及禁食等)可降低手术相关风险,但常以破坏肠道微生态稳态为代价[2]。在围手术期特殊病理状态(肠道菌群失调、肠屏障损伤、免疫抑制、代谢紊乱等)下,微生态失衡成为重要致病因素。随着肠道微生态研究的深入,学界逐步揭示菌群与CRC发生发展及治疗的密切关联,特定益生菌可通过多靶点机制(菌群结构调控、免疫调节、抗炎抗氧化等)展现防治能力,而传统干预手段的局限性促使研究者转向探索益生菌的精准治疗潜力,进一步的研究将为打破围手术期恶性循环提供新思路。本文对结直肠癌围手术期益生菌治疗的保护机制与临床应用综述如下。

2. 益生菌在结直肠癌围手术期的保护机制

2.1. 肠道菌群稳态重建

围手术期的多重打击常导致肠道菌群动态失衡:术前应激与肠道准备引发初始紊乱;术中机械损伤、麻醉及抗生素使用造成优势菌群抑制;术后感染风险、儿茶酚胺波动及抑酸治疗加剧生态崩溃;并通过直接抑制其他菌群或改变代谢环境,间接影响患者的预后[3]。益生菌重建肠道菌群稳态的主要机制有:1) 益生菌通过黏附于肠道黏膜,占据生态位点,从而抑制致病菌定植,并与病原菌争夺碳源、氮源等营养物质,限制其生长。如乳酸菌通过黏膜黏附占据病原体生态位,阻断致病菌定植;2) 代谢产物抑制:双歧杆菌能够通过pH调控(产乳酸等有机酸)及分泌细菌素(双歧杆菌NCFB1454能够产生细菌素B),抑制肠道内的革兰氏阳性致病菌的增殖或直接破坏病原菌细胞结构[4];3) 交叉喂养网络:双歧杆菌代谢产生的有机酸可为丁酸菌提供代谢所需的底物[5]。然而,现有研究多聚焦于特定菌株或组合在健康菌群模型或小规模人群中的作用,外源益生菌在围手术期复杂环境(如抗生素冲击后的“生态真空”状态、手术应激导致的肠蠕动减弱等)中重建肠道菌群稳态的实际效率、菌株特异性与宿主个体差异仍需进一步探索。

2.2. 保护肠屏障完整性

肠屏障由机械屏障(上皮紧密连接)、化学(黏液层)及免疫屏障构成[6],是人体与外界直接接触的关键

防御体系。围手术期损伤因素(如手术创伤、麻醉、抗生素)可破坏肠道屏障功能: 1) 机械屏障——损伤上皮完整性; 2) 化学屏障——减少黏蛋白分泌; 3) 免疫屏障——降低分泌型免疫球蛋白 A (Secretory Immunoglobulin A, sIgA)水平[7]。益生菌可通过多途径修复屏障: 1) 黏液层更新: 嗜粘蛋白阿克曼菌能够刺激杯状细胞产生更多新的粘蛋白, 加速黏液更新, 增加黏液层厚度[8]; 2) 紧密连接修复: 双歧杆菌属可通过上调闭合蛋白和紧密连接蛋白-1 (Zonula Occludens-1, ZO-1)表达及磷酸化水平, 维持上皮屏障功能[9]; 3) 免疫屏障调节: 布拉氏酵母菌可促进 sIgA 分泌[10]; 4) 代谢产物支持: 胞外多糖可调节黏膜免疫反应, 增强肠道屏障完整性, 丁酸盐恢复细胞因子诱导的屏障损伤, 有助于维持肠道稳态[11]。尽管益生菌修复肠屏障的分子机制(如 ZO-1 上调、黏液增厚)已被阐明, 但临床转化存在明显“剂量-效应脱节”现象, 相对于动物实验常用剂量, 临床随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)所采用剂量需进一步调整。特别值得注意的是, 手术创伤对肠上皮微环境的改变可能影响益生菌相关治疗机制效果, 这可能解释了部分临床试验中治疗效果不显著的原因。

2.3. 免疫稳态调控

围手术期手术损伤、麻醉干预、炎症反应等多种因素, 可导致免疫系统功能抑制, 增加肿瘤复发风险[12]。研究表明, 围手术期使用益生菌可降低 CRC 术后感染性和非感染性并发症的风险[13]。益生菌通过调控免疫细胞(如树突状细胞、巨噬细胞、B/T 淋巴细胞)的增殖、分化和功能, 调节细胞因子及代谢产物分泌, 增强先天性和适应性免疫功能, 发挥免疫保护作用。如双歧杆菌通过激活树突状细胞促进白细胞介素 (Interleukin, IL)-10、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)分泌及调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Treg)分化, 抑制过度炎症[14]。长双歧杆菌 SX-1326 还可下调核因子 κ B 通路, 降低肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平[15]。益生菌代谢产物短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)通过结合上皮细胞受体抑制 IL-6、TNF- α 等促炎因子[16]。益生菌代谢产生的氨基酸和氨基酸衍生物与免疫细胞表面受体相互作用, 发挥抗炎作用效果。益生菌还能将初级胆汁酸代谢为次级胆汁酸, 通过法尼醇 X 受体/G 蛋白偶联胆汁酸受体, 控制黏膜免疫, 减少炎症[17]。此外, 益生菌能促进 B 淋巴细胞分化为浆细胞, 提升 sIgA 水平以增强肠黏膜防御[18]。值得注意的是, 益生菌的免疫调节作用呈现显著菌株依赖性, 且部分研究结果可能存在“免疫盲区”, 容易忽视手术对免疫系统的影响, 如部分受体在手术创伤后表达下调, 且手术应激诱导的髓系来源抑制细胞扩增, 从而抵消益生菌部分免疫调节效应。

2.4. 代谢重构与营养支持

CRC 患者普遍存在蛋白质-能量营养不良[19], 手术应激进一步加剧胰岛素抵抗与高代谢状态, 术前营养不良显著增加术后并发症风险并影响预后[20]。营养状况良好的患者, 其术后恢复往往更佳[21]。营养的吸收高度依赖完整的消化道功能, 围手术期的各项干预措施, 都可能对消化道功能造成一定程度的损害。益生菌通过以下机制改善代谢: 1) 微量营养素合成与吸收: 长双歧杆菌能合成叶酸, 植物乳植杆菌、嗜酸乳杆菌、婴儿双歧杆菌及乳酸双歧杆菌的特定组合则能有效提升钙、锌和铁吸收[22]; 2) 能量代谢优化: 益生菌发酵膳食纤维生成 SCFAs (如乙酸、丙酸和丁酸), 为肠上皮供能并改善能量代谢[23]; 3) 糖脂代谢调节: 丁酸梭菌通过激活磷酸化胰岛素受体底物 1/蛋白激酶 B 通路增强胰岛素信号传导, 降低胰岛素抵抗和糖异生酶活性, 改善糖脂代谢; 同时上调脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达, 促进脂质氧化[24]。目前益生菌改善围手术期营养代谢的相关证据相对较少, 且多数研究测量血清营养指标而非组织利用率, 实际应用还需考虑手术导致的消化道解剖改变对益生菌代谢活性的影响。

3. 益生菌对结直肠癌术后并发症的防治

CRC 术后常见并发症(如感染、吻合口瘘及肠道功能障碍等)不仅延缓患者康复进程, 还可能影响化

疗耐受性,增加肿瘤复发的风险,降低长期生存质量[25]。围手术期手术创伤、麻醉及抗生素使用等因素引发的肠道微生态紊乱是导致术后并发症的重要机制。

3.1. 感染防控

感染(包括手术切口感染、腹腔感染、肺部感染、尿路感染、盆腔感染、深静脉导管感染和败血症)作为 CRC 术后最常见并发症,与肠道菌群移位密切相关,围手术期使用益生菌治疗,能够维持肠道微生态的稳定,减少肠道菌群移位,从而降低术后感染发生率。益生菌或合生元在预防结直肠手术术后感染的积极作用已有较多报道。Chen 等纳入 14 项 RCT 的 Meta 分析显示,围手术期益生菌/合生元干预可使术后感染风险降低 37%。亚组分析显示,益生菌和合生元之间的亚组差异并不显著。术前使用益生菌、术前及术后同时使用益生菌有利于降低术后感染性并发症的发生风险,然而单纯术后使用益生菌治疗未见明显降低感染风险,亚组中未观察到研究间的异质性,且亚组间的差异无显著性。采用剪补法(Trim-and-Fill Method)检验这种发表偏倚是否会影响综合效应量,结果显示益生菌治疗组术后感染性并发症的发生率仍降低[26]。Tzikos Georgios 等的前瞻性研究($n = 103$)证实,术后 15 天使用四种益生菌制剂(包括嗜酸乳杆菌 LA-5、植物乳杆菌、乳双歧杆菌 BB-12、布拉迪酵母-28),结果显示益生菌组感染率 24.5%明显低于安慰剂组感染率 46.0% [27]。中国结直肠癌手术病人营养治疗指南(2025 版)中明确表示,CRC 病人围手术期使用肠道微生态型制剂,有益于降低术后感染相关并发症的发生率[28]。指南推荐是益生菌临床应用的重要进步,但其推荐强度较低,受限于高质量 RCT 的缺乏,尤其是在菌株选择、剂量确定和疗程优化等方面仍需深入研究。未来仍需更多大样本、多中心、标准化的 RCT 研究,以进一步验证其循证医学价值。

3.2. 吻合口瘘的预防

吻合口瘘是 CRC 术后一种严重的并发症,常伴发腹腔脓肿、手术部位感染、弥漫性腹膜炎和脓毒症等并发症,严重时可危及患者生命,预防吻合口瘘对提高患者术后生活质量至关重要,益生菌具有增强黏膜屏障防御、抑制炎症反应及促进组织修复等多重作用。Katerina Kotzampassi 等的一项双盲随机研究发现,在手术前 1 天至术后 15 天使用四种益生菌制剂(包括嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌和布拉氏酵母菌),显著降低了所有术后主要并发症的发生率(28.6% vs 48.8%),吻合口瘘发生率明显降低(1.2% vs 8.8%) [29]。Marcellinaro 等的前瞻性研究($n = 474$)发现,术前 5 天至术后 4 天给予复合益生菌制剂(含双歧杆菌、乳杆菌等),益生菌组吻合口瘘发生率 1.7%,明显低于对照组吻合口瘘发生率 6.5% [30]。Marcellinaro 等的研究使用倾向评分匹配(Propensity Score-Matching, PSM)分析校正基线差异后,吻合口瘘风险仍显著降低,增强了结论可信度。尽管上述两项研究均显示益生菌可降低吻合口瘘风险,但其益生菌制剂的选择、干预时机、给药方式等仍需进一步研究趋向标准化。

3.3. 促进肠功能恢复

术后肠功能的恢复是一个逐步过程,术后不能早期下床活动,肠道功能恢复缓慢,导致康复时间延长,也增加医疗风险。益生菌可通过加速微生态重建、改善肠道动力等机制降低肠梗阻风险,同时符合当下快速康复的要求,对高龄或基础疾病较多的患者尤为重要。Bajramagic 等的前瞻性研究($n = 78$)证实,从术后第三天开始,连续 30 天给予复合益生菌制剂(含乳杆菌、双歧杆菌等),益生菌组肠梗阻发生率 2.6%,明显低于对照组肠梗阻发生率 23.1% [31]。Moreira 等的系统评价纳入的研究均未发现严重安全事件,表明了益生菌、合生元治疗的安全性,益生菌/合生元可显著缩短术后首次排便时间,排除部分偏倚高风险研究后,结果仍支持益生菌的有效性[32]。但需要注意的是:益生菌促进肠蠕动的机制是一个多途径、复杂的过程,涉及微生物-肠-脑轴、代谢产物调控、免疫调节和神经内分泌通路等,对于益生菌干预的最佳配方、持续时间及剂量等未来还需要进一步研究。

4. 益生菌在结直肠癌围手术期的临床应用

4.1. 国际临床应用指南

国外较早制定出了有关微生态调节剂使用的相关指南,根据世界胃肠病学组织的全球指南,益生菌在预防术后并发症方面具有一定的推荐价值,可降低并发症的风险,促进患者的康复,但具体的使用方案应根据患者的具体情况、益生菌的种类和剂量等因素进行个性化制定,指南中预防术后并发症的推荐如下:1) 败血症预防:推荐多菌株联用(植物乳杆菌 + 嗜酸乳杆菌 + 长双歧杆菌),剂量 2.6×10^{14} cfu, 每日 1 次;2) 感染防控:推荐合生元方案(嗜酸乳杆菌 NCFM、鼠李糖乳杆菌 HN001、副干酪乳杆菌 LPC-37、乳酸双歧杆菌 HN019 和低聚果糖),剂量 4×10^9 cfu 加 6 克低聚果糖,每日 2 次[33]。由于益生菌菌株、剂型以及研究人群等因素在国内外存在较大差异,因此完全参照国外标准显然不适用于我国患者。

4.2. 中国研究证据与现状

目前我国尚未发布益生菌围手术期应用的专项指南,但已有若干相关临床研究。如陈思娇等的研究显示,CRC 患者术前 11 天使用复合益生菌(鼠李糖乳杆菌 R0011、乳杆菌 R0052、酸性乳酸球菌 R1001、干酪乳杆菌 R0215、长双歧杆菌 BB536、植物乳杆菌 R1012、短双歧杆菌 R0070、乳酸乳球菌亚种、乳酸 R1058),早晚各一次,可降低术后感染性并发症[34]。周岩冰等的前瞻性研究表明,在围手术期服用双歧杆菌三联活菌胶囊(主要成分为长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌,每种益生菌分别 $\geq 1 \times 10^7$ 菌落形成单位/粒),每次 3 粒,2 次/天,术前口服 7 天,术后第 1 天开始继续服用至出院或术后第 7 天,可降低术后感染性并发症发生率、减少抗菌药物使用、加快胃肠道功能恢复、降低术后炎症指标[35]。后续仍需要多、更大型的试验进一步探索。

4.3. 围手术期临床应用建议

基于现有临床证据,乳酸杆菌属、双歧杆菌属在既往研究中被广泛应用,也是目前临床中常用的益生菌种类。临床应用方案中,多菌株联用方案或与益生元联用的合生元制剂显示出更优的临床效益。推荐围手术期干预方案:1) 时机:从术前 1~2 周开始使用(优化肠道微生态),术后持续 4~8 周(黏膜修复期);2) 给药:首选口服,次选鼻饲、肠内营养混悬液添加;3) 注意事项:需避免与广谱抗生素同期使用(间隔 ≥ 2 h)。结合早期肠内营养,有助于患者的术后恢复及减少术后并发症[36]。

5. 益生菌临床应用的争议与挑战

尽管益生菌在临床围手术期领域展现出一定的应用前景[37],通过调节肠道菌群、保护肠道屏障、调节免疫系统、改善营养代谢等机制,有助于减少术后并发症,促进患者的康复,但仍面临安全性、疗效异质性及循证证据局限等挑战。

5.1. 安全性争议

益生菌的安全性问题是临床应用中的一大关注点,在选择益生菌制剂时,应充分考虑患者的具体情况。在免疫抑制患者(如放化疗患者、器官移植受者)、营养不良或老年患者等高风险人群中,益生菌可能存在易位至血液,引发菌血症或败血症,尽管发生率较低但仍需警惕[38],建议采用非活菌制剂后生元(益生菌的代谢产物或灭活菌体成分),但其活性成分、稳定性及临床等效性也需严格评估。

5.2. 疗效异质性

益生菌的疗效异质性也是一个不可忽视的问题,不同菌株之间效果差异显著,目前对于益生菌的疗

效评价尚缺乏统一的标准,不同研究之间的结果难以直接比较,增加了益生菌临床应用的复杂性。同时,益生菌与抗生素的联用也是一个需要关注的问题,益生菌为活菌制剂,与抗生素联用可能降低活性菌疗效。在临床应用中需要权衡抗生素与益生菌的使用时机和顺序。益生菌发挥作用的前提是耐受胃酸、胆汁等消化液保持活性并定植肠道,研究发现,益生菌定植效率受宿主肠道微环境影响,健康肠道可能排斥外源菌株,导致益生菌的定植效果不佳,不同个体对同种益生菌的效果差异也比较大,需结合患者肠道菌群特征选择菌株[39]。未来可开发靶向定植的基因编辑益生菌,进行个体化策略治疗[40]。

5.3. 循证证据局限

现有 RCT 存在样本量不足、菌株混杂、抗生素耐药、缺乏标准化等问题,下一步需开展多中心大样本试验,建立标准化疗效评价体系。部分常用的益生菌可能含有高比例的抗生素耐药基因,这些基因可能通过耐药基因-水平基因转移加剧致病菌耐药性[41]。同时,为了能够在肠道环境中更好地生存,益生菌在入侵或定植过程中可能发生适应性进化(例如基因突变),导致功能改变或代谢产物异常[42]。益生菌是活性微生物,在产品储存过程中很容易死亡,导致产品中存在的活微生物不符合标签要求。此外,部分益生菌产品标签信息不全,缺乏菌株特异性剂量、疗程及联用方案的标准化,这阻碍益生菌的临床规范化应用,建立统一的益生菌管理法规和使用指南对于促进益生菌的安全有效使用具有重要意义[43]。

6. 展望

未来研究应聚焦于合成生物学改造菌株、CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, 规律间隔成簇短回文重复序列)-Probiotics (益生菌)等前沿方向研究。如将益生菌设计为“活体药物工厂”,在肠道局部合成并释放治疗分子,工程化益生菌可靶向递送抗炎因子(如 IL-10)或抗癌药物(如 5-氟胞嘧啶前体),增强局部疗效并降低全身毒性。工程化大肠杆菌可分泌 IL-10,精准缓解肠道炎症,避免全身免疫抑制。改造耐酸胆汁菌株(经包埋或基因改造)可提升益生菌围手术期存活率,如表达胆汁盐水解酶的重组乳杆菌,显著提升治疗效果。CRISPR-Probiotics 技术可以对益生菌基因组进行精准修饰,CRISPR-Probiotics 不仅可通过靶向调控肠道菌群代谢通路(如抑制有害代谢产物生成),且能通过基因编辑敲除毒力基因(如抗生素耐药基因)或插入特定功能模块(如肿瘤抗原呈递基因),实现免疫精准调控。

7. 小结

益生菌作为微生态调节剂,通过多靶点机制可有效改善 CRC 围手术期预后。尽管存在安全性与标准化挑战,但随着生物信息技术和合成生物学的发展,结合精准医学理念的益生菌治疗有望成为优化 CRC 手术管理的重要突破口,如人工智能辅助的菌群-宿主互作网络、益生菌代谢产物(如 SCFAs、胞外多糖)的靶向递送技术、新型制剂研发(耐胃酸/胆汁的微胶囊包埋)及益生菌-免疫检查点抑制剂协同治疗等将有助于益生菌治疗的发展。未来需通过严谨的临床试验和创新技术研发,推动该疗法从经验性应用向精准医疗转化。

基金项目

广西壮族自治区卫生健康委员会西药类自筹经费研究项目(编号: Z-L20231805)。

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] Bartolini, I., Risaliti, M., Ringressi, M.N., Melli, F., Nannini, G., Amedei, A., *et al.* (2020) Role of Gut Microbiota-Immunity Axis in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: Focus on Short and Long-Term Outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2498-2513. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2498>
- [3] Dickson, R.P. (2016) The Microbiome and Critical Illness. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 59-72. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00427-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00427-0)
- [4] Sepehr, A., Miri, S.T., Aghamohammad, S., Rahimirad, N., Milani, M., Pourshafie, M., *et al.* (2024) Health Benefits, Antimicrobial Activities, and Potential Applications of Probiotics: A Review. *Medicine*, **103**, e32412. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032412>
- [5] Yu, L., Xiao, M., Tian, F., Chen, W. and Zhai, Q. (2024) Glycan Utilization Properties Govern the Cross-Feeding Network in Gut Microbiota: A Focus on Bifidobacteria. *Science Bulletin*, **69**, 299-302. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.11.060>
- [6] Serek, P. and Oleksy-Wawrzyniak, M. (2021) The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11359. <https://doi.org/10.3390/ijms222111359>
- [7] 于健春, 康维明. 外科手术创伤对肠黏膜屏障的影响[J]. 中国医刊, 2008(10): 19-22.
- [8] Zhao, Y., Yang, H., Wu, P., Yang, S., Xue, W., Xu, B., *et al.* (2024) *Akkermansia muciniphila*: A Promising Probiotic against Inflammation and Metabolic Disorders. *Virulence*, **15**, Article 2375555. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2375555>
- [9] Bock, P.M., Martins, A.F. and Schaan, B.D. (2024) Understanding How Pre- and Probiotics Affect the Gut Microbiome and Metabolic Health. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **327**, E89-E102. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00054.2024>
- [10] Pais, P., Almeida, V., Yilmaz, M. and Teixeira, M.C. (2020) *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *Journal of Fungi*, **6**, Article 78. <https://doi.org/10.3390/jof6020078>
- [11] Thoda, C. and Touraki, M. (2023) Probiotic-Derived Bioactive Compounds in Colorectal Cancer Treatment. *Microorganisms*, **11**, Article 1898. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081898>
- [12] Bezu, L., Akçal Öküz, D., Bell, M., Buggy, D., Diaz-Cambronero, O., Enlund, M., *et al.* (2024) Perioperative Immunosuppressive Factors during Cancer Surgery: An Updated Review. *Cancers*, **16**, Article 2304. <https://doi.org/10.3390/cancers16132304>
- [13] Pitsillides, L., Pellino, G., Tekkis, P. and Kontovounisios, C. (2021) The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients*, **13**, Article 1451. <https://doi.org/10.3390/nu13051451>
- [14] Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E. and Rotondo, J.C. (2023) Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, **12**, Article 184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- [15] Yue, F., Zeng, X., Wang, Y., Fang, Y., Yue, M., Zhao, X., *et al.* (2024) Bifidobacterium Longum SX-1326 Ameliorates Gastrointestinal Toxicity after Irinotecan Chemotherapy via Modulating the P53 Signaling Pathway and Brain-Gut Axis. *BMC Microbiology*, **24**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03152-w>
- [16] Campbell, C., Kandalgaonkar, M.R., Golonka, R.M., Yeoh, B.S., Vijay-Kumar, M. and Saha, P. (2023) Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. *Biomedicines*, **11**, Article 294. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020294>
- [17] Chandrasekaran, P., Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2024) Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6022. <https://doi.org/10.3390/ijms25116022>
- [18] Galdeano, C.M., Cazorla, S.I., Dumit, J.M.L., *et al.* (2019) Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **74**, 115-124.
- [19] Hu, W.H., Cajas-Monson, L.C., Eisenstein, S., *et al.* (2015) Preoperative Malnutrition Assessments as Predictors of Postoperative Mortality and Morbidity in Colorectal Cancer: An Analysis of ACS-NSQIP. *Nutrition Journal*, **14**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0081-5>
- [20] Gupta, A., Gupta, E., Hilsden, R., Hawel, J.D., Elnahas, A.I., Schlachta, C.M., *et al.* (2021) Preoperative Malnutrition in Patients with Colorectal Cancer. *Canadian Journal of Surgery*, **64**, E621-E629. <https://doi.org/10.1503/cjs.016820>
- [21] Lu, S., Chen, Z., Peng, R., Zhang, Q., Wang, Y., Li, X., *et al.* (2023) Prognostic Effect of Preoperative Controlling Nutritional Status Score in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: A Two-Center, Retrospective Study. *Nutrition*, **112**, Article 112078. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112078>
- [22] Bermúdez-Humarán, L.G., Chassaing, B. and Langella, P. (2024) Exploring the Interaction and Impact of Probiotic and Commensal Bacteria on Vitamins, Minerals and Short Chain Fatty Acids Metabolism. *Microbial Cell Factories*, **23**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02449-3>
- [23] Mann, E.R., Lam, Y.K. and Uhlig, H.H. (2024) Short-Chain Fatty Acids: Linking Diet, the Microbiome and Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 577-595. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8>

- [24] Stoeva, M.K., Garcia-So, J., Justice, N., Myers, J., Tyagi, S., Nemchek, M., *et al.* (2021) Butyrate-Producing Human Gut Symbiont, *Clostridium butyricum*, and Its Role in Health and Disease. *Gut Microbes*, **13**, Article 1907272. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1907272>
- [25] Lawler, J., Choynowski, M., Bailey, K., Bucholc, M., Johnston, A. and Sugrue, M. (2020) Meta-Analysis of the Impact of Postoperative Infective Complications on Oncological Outcomes in Colorectal Cancer Surgery. *BJS Open*, **4**, 737-747. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50302>
- [26] Chen, Y., Qi, A., Teng, D., Li, S., Yan, Y., Hu, S., *et al.* (2022) Probiotics and Synbiotics for Preventing Postoperative Infectious Complications in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Techniques in Coloproctology*, **26**, 425-436. <https://doi.org/10.1007/s10151-022-02585-1>
- [27] Tzikos, G., Tsalkatidou, D., Stavrou, G., Thoma, G., Chorti, A., Tsilika, M., *et al.* (2022) A Four-Probiotic Regime to Reduce Surgical Site Infections in Multi-Trauma Patients. *Nutrients*, **14**, Article 2620. <https://doi.org/10.3390/nu14132620>
- [28] 董明, 唐景彤, 姚宏伟. 中国结直肠癌手术病人营养治疗指南(2025 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(2): 137-148.
- [29] Kotzampassi, K., Stavrou, G., Damoraki, G., Georgitsi, M., Basdanis, G., Tsaousi, G., *et al.* (2015) A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications after Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World Journal of Surgery*, **39**, 2776-2783. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3071-z>
- [30] Marcellinaro, R., Grieco, M., Spoletini, D., Troiano, R., Avella, P., Brachini, G., *et al.* (2023) How to Reduce the Colorectal Anastomotic Leakage? The Miracle Protocol Experience in a Cohort in a Single High-Volume Centre. *Updates in Surgery*, **75**, 1559-1567. <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01588-3>
- [31] Bajramagic, S., Hodzic, E., Mulabdic, A., Holjan, S., Smajlovic, S. and Rovcanin, A. (2019) Usage of Probiotics and Its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. *Medical Archives*, **73**, 316-320. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.316-320>
- [32] Moreira, M.M., Carriço, M., Capelas, M.L., Pimenta, N., Santos, T., Ganhão-Arranhado, S., *et al.* (2024) The Impact of Pre-, Pro- and Synbiotics Supplementation in Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1395966. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1395966>
- [33] Guarner, F., Sanders, M.E., Szajewska, H., Cohen, H., Eliakim, R., *et al.* (2024) World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **58**, 533-553. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000002002>
- [34] 陈思娇, 邬文君, 郑雅文. 术前口服复合益生菌对结直肠癌根治术后感染性并发症的预防作用[J]. 中国药师, 2023, 26(10): 119-124.
- [35] 刘淦, 田玉龙, 张兴起, 等. 围手术期益生菌治疗对新辅助化疗联合胃癌根治术后近期临床结局影响的前瞻性研究[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 375-384.
- [36] Kurdi, M., Bajwa, S.J.S., Sharma, R. and Choudhary, R. (2024) Gut Microbiota and Probiotics in Perioperative Management: A Narrative Review. *Cureus*, **16**, e68404. <https://doi.org/10.7759/cureus.68404>
- [37] Yadav, M.K., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K.K. and Tiwari, S.K. (2022) Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Safe Options for Next-Generation Therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **106**, 505-521. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
- [38] Katkowska, M., Garbacz, K. and Kusiak, A. (2021) Probiotics: Should All Patients Take Them? *Microorganisms*, **9**, Article 2620. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122620>
- [39] Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashirdes, S., *et al.* (2018) Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*, **174**, 1388-1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- [40] Zuo, Z. and Zhao, F. (2023) Gut Microbiota-Targeted Interventions: From Conventional Approaches to Genetic Engineering. *Science Bulletin*, **68**, 1231-1234. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.05.018>
- [41] Tóth, A.G., Judge, M.F., Nagy, S.Á., Papp, M. and Solymosi, N. (2023) A Survey on Antimicrobial Resistance Genes of Frequently Used Probiotic Bacteria, 1901 to 2022. *Eurosurveillance*, **28**, Article 2200272. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.14.2200272>
- [42] Zhang, J. and Knight, R. (2023) Genomic Mutations within the Host Microbiome: Adaptive Evolution or Purifying Selection. *Engineering*, **20**, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.11.018>
- [43] Szajewska, H. and Vinderola, G. (2024) Current Regulatory Issues for the Use of Probiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1449**, 187-193. https://doi.org/10.1007/978-3-031-58572-2_12