

· 药物与临床 ·

酪酸梭菌肠球菌三联活菌片对晚期非小细胞肺癌患者吉西他滨联合铂类化疗方案影响的回顾性分析

林莉莉^a, 张妍^b, 刘志宏^a, 吴珏^a, 宋洪涛^a (联勤保障部队900医院: a. 药学科, b. 肿瘤科, 福建福州 350025)

[摘要] 目的 通过相关回顾性病例收集研究,探究使用酪酸梭菌肠球菌三联活菌片是否具有提高晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者吉西他滨联合铂类(GP)化疗方案的疗效,减轻化疗带来的毒副作用。**方法** 调取2014年1月至2018年7月在福州某三甲医院肿瘤科接受GP化疗方案治疗的晚期NSCLC患者的医疗记录,纳入78例患者的相关数据,采用SPSS 25.0软件进行数据统计分析。**结果** 与对照组相比,使用酪酸梭菌肠球菌三联活菌片对患者的疾病控制率、无进展生存时间的影响具有显著性差异(P 值分别为0.048、0.012),对疾病缓解率和不良反应风险的影响均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 在晚期NSCLC患者中,GP化疗方案治疗联合使用酪酸梭菌肠球菌三联活菌片可能提高患者的疗效。

[关键词] 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片;肠道菌群;非小细胞肺癌;吉西他滨;铂类

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0268-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.016

The effect of clostridium butyricum enterococcus triple viable tablet on GP regimen in advanced NSCLC patients

LIN Lili^a, ZHANG Yan^b, LIU Zhihong^a, WU Jue^a, SONG Hongtao^a (a. Department of Pharmacy, b. Department of Oncology, No. 900 Hospital of Joint Logistics Units, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of clostridium butyricum enterococcus triple viable tablet on the efficacy and adverse reactions of gemcitabine plus platinum (GP) regimen for the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The records of 78 NSCLC patients who treated with GP regimen as first-line palliative chemotherapy were reviewed, and the related data were recorded. Statistical analyses were performed with SPSS 25.0. **Results** Compared with the control group, the probiotic preparation group showed a significant difference in disease control rate and progression-free survival (P value are 0.048 and 0.012 respectively), while there were no significant differences in objective response rate and the risk of adverse reaction events ($P>0.05$). **Conclusion** The clostridium butyricum enterococcus triple viable tablet might improve the efficacy of GP regimen as a first-line palliative chemotherapy for advanced NSCLC patients.

[Key words] clostridium butyricum enterococcus triple viable tablet; gut flora; NSCLC; gemcitabine; platinum

人体微生物组是指定植在口腔、肠道、皮肤等器官的所有微生物有机体的总称^[1],其数量是人体自身细胞数量的10倍,包含的基因数目为人类基因组基因数目的100倍之多^[2],人们称之为“被遗忘的器官”^[3]。研究发现,人体微生物组与结直肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[4-6]。肠道微生物群为人体微生物组的重要组成部分,其大多与人体呈共生关系,维持人体肠道微生物生态的稳态,参与消化、代谢、防御反应、免疫调节等过程^[7]。有学者^[8]提出在肿瘤形成之前,肠道微生物

群落已经发生改变并诱发炎症反应,进而影响机体肿瘤的发生。同时,多项研究^[9-11]表明,肠道微生物群落及肿瘤微生物环境的改变也影响着诸多抗肿瘤化疗药物的疗效。而饮食改变、使用抗菌药物或包含益生菌的活菌制剂、肿瘤治疗亦可引起肠道微生物群落组成的改变或易位,甚至导致肠道微生态失调^[12]。

最新数据显示肺癌是目前发病率和病死率最高的瘤种^[13],其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占85%以上。尽管分子靶向治疗的发展为NSCLC的治疗带来了革命性的改变,但由于目前临床基因检测率较低且基因突变存在一定概率^[14],故对于野生型以及突变未知肺癌患者无论一线还是二线治疗均应首选化疗,其中,吉西他滨联

[基金项目] 福州总医院杰出青年培育项目(2016Q05)

[作者简介] 林莉莉,硕士研究生,Email: liliup1215@163.com

[通讯作者] 宋洪涛,主任药师,博士生导师,研究方向:药物基因组学与精准用药,Email: sohoto@vip.163.com

合铂类(GP)方案为晚期 NSCLC 首选一线化疗方案之一^[15]。近期研究发现^[16-18],人体微生物组可影响顺铂与吉西他滨的抗肿瘤作用,甚至介导肿瘤化疗耐药,即晚期 NSCLC 患者姑息化疗 GP 方案疗效的发挥可能与人体微生物组具有联系。同时,研究表明服用活菌制剂可降低多种肿瘤的发生风险^[19-20],减轻化疗药物带来的胃肠道毒副作用^[21]。而使用活菌制剂对晚期 NSCLC 姑息化疗 GP 方案的疗效和毒副作用是否存在积极的影响,目前我国对 FM 多样性在晚期 NSCLC 患者应用含铂类双药化疗方案前后差异及其与胃肠道不良反应的相关性研究结论并不一致^[22-24]。故笔者希望通过系统性回顾研究,以酪酸梭菌肠球菌三联活菌片为例,探究活菌制剂对晚期 NSCLC 一线姑息化疗 GP 方案的疗效和毒副作用的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在福州某三甲医院住院药房摆药系统中,以“吉西他滨”为关键词,检索 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 7 月 30 日期间使用该药物的患者并记录其 ID 信息,在医院信息数据库(electronic medical record, EMR)中以患者 ID 信息进行检索获得相关医疗记录,由两名研究员(L. L. 和 Y. Z.)独立阅读,并进行数据录入。任何由此产生的差异都通过与第三名研究人员(J. W.)讨论解决。

纳入使用以 GP 方案行一线姑息化疗的 NSCLC 患者,排除以下患者:行术前新辅助化疗、术后辅助化疗及放疗诱导增敏患者;行二线及以上姑息化疗患者;资料不全而无法获取结局指标的患者;卡氏评分(karnofsky performance score, KPS)低于 70 分的患者;治疗期间出现感染性疾病,使用抗菌药物的患者。

1.2 观察设计

所有患者均为以 GP 方案行姑息化疗的肿瘤患者,化疗药物的剂量及用法按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐方案使用。

(1)活菌制剂组:从化疗开始持续使用活菌制剂,直至患者出现疾病进展或任何原因引起的死亡而停止使用 GP 方案。其中,酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(Toa Pharmaceutical Co., Ltd, 进口药品注册标准 JS20100028)主要成分为乳酸菌、酪酸梭菌和糖化菌,用法用量按说明书使用。

(2)对照组:在化疗期间未使用相关活菌制剂及抗菌药物的患者。

1.3 临床评价

1.3.1 疗效评价

记录患者在基线和化疗用药后的计算机断层扫描或磁共振成像结果,用于用药后最佳响应评价,评价标准采用实体瘤响应评估标准(solid tumor response evaluation standard, RECIST)^[25]评估。评价指标包括患者的客观缓解率(objective remission rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)。患者的 ORR 定义为患者出现疾病完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)事件的总和,即 $ORR = CR + PR$;患者的 DCR 定义为患者出现 ORR 和疾病稳定(disease stability, SD)事件的总和,即 $DCR = ORR + SD$;PFS 定义为从治疗开始第 1 天至患者出现疾病进展(disease progression, PD)或任何原因引起的死亡的时间(单位:天)。

1.3.2 不良反应评价

记录患者基线和每次给药前、后的血常规和血生化数据,用于评价化疗药物引起的血液系统不良反应(包括白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少)和肝功能损伤,并记录患者使用化疗药物后出现恶心、呕吐和疲乏不良反应事件。采用美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准 3.0 版进行不良反应评价,分为 I~IV 级。

1.4 统计分析

连续变量使用(均数±标准差),分类变量使用频数(百分比)来总结患者特征;响应率和 95%置信区间(CI)由方差估计值计算;独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验用于连续变量差异的显著性比较;卡方(χ^2)检验用于分类变量或定性变量差异的显著性比较;Kaplan-Meier 方法用于估计患者 PFS 时间。所有统计分析均使用 SPSS 25.0 软件进行,检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者及基本特征

筛选患者的过程如图 1 所示,共检索到 834 例患者,最终纳入患者 78 例,包括活菌制剂组 21 例,对照组 57 例。纳入患者的基本特征见表 1,各基线信息均无显著性差异($P > 0.05$)。

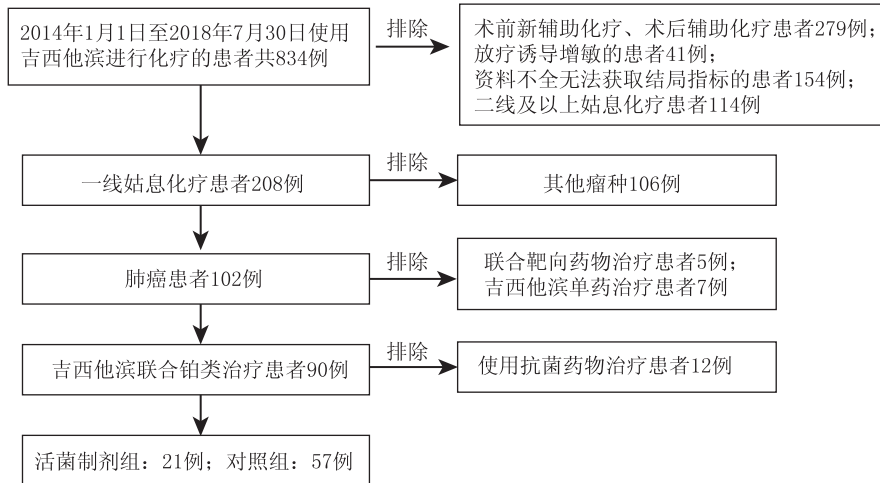


图1 患者筛选流程图

表1 两组患者基本特征表

项目	活菌制剂组(n=21)	对照组(n=57)	χ^2 或t值,P值
性别/例(%)			$\chi^2=0.302, P=0.582$
男	20(95.2)	50(87.7)	
女	1(4.8)	7(12.3)	
年龄(岁)			
平均值(标准差)	59.4(9.24)	57.6(7.13)	$t=0.876, P=0.384$
体重指数			
平均值(标准差)	22.0(2.62)	22.8(2.93)	$t=-1.150, P=0.257$
高血压/例(%)			$\chi^2=0.000, P=1.000$
有	3(14.3)	10(17.5)	
无	18(85.7)	47(82.5)	
糖尿病/例(%)			$\chi^2=0.000, P=1.000$
有	2(9.5)	5(8.8)	
无	19(90.5)	52(91.2)	
肝功能基础疾病/例(%)			$\chi^2=0.000, P=1.000$
有	1(4.8)	2(3.5)	
无	20(95.2)	55(96.5)	
饮酒史/例(%)			$\chi^2=0.446, P=0.504$
有	5(23.8)	18(31.6)	
无	16(76.2)	39(68.4)	
吸烟史/例(%)			$\chi^2=0.102, P=0.749$
有	13(61.9)	33(57.9)	
无	8(38.1)	24(42.1)	
KPS评分/例(%)			$\chi^2=0.026, P=0.873$
80~90分	19(90.5)	54(94.7)	
70分	2(9.5)	3(5.3)	
继发转移/例(%)			$\chi^2=0.160, P=0.689$
有	15(71.4)	38(66.7)	
无	6(28.6)	19(33.3)	
放疗史/例(%)			$\chi^2=0.000, P=1.000$
有	4(19.0)	10(17.5)	
无	17(81.0)	47(82.5)	

注:选用皮尔逊卡方值进行 χ^2 检验,t为独立样本T检验值

2.2 临床疗效评价

两组患者的疗效反应评价比较结果如表2所示。活菌制剂组与对照组比较,患者ORR差异不显著($P=0.171$),而DCR、PFS时间有显著性差异(P 值分别为

0.048、0.012)。与对照组相比[DCR68.4%;平均PFS时间(106.8 ± 17.65)d],活菌制剂组患者DCR(90.5%)较高,PFS时间(126.4 ± 13.50)d较长。估算患者的PFS时间并绘制生存分析函数图(图2)。

表2 两组患者疗效评价表

疗效	活菌制剂组($n=21$)	对照组($n=57$)	χ^2 或Z值, P 值
最佳疗效评价/例(%)			
CR	0(0.0)	0(0.0)	—
PR	6(28.6)	7(12.3)	—
SD	13(61.9)	29(50.9)	—
PD	2(9.5)	21(36.8)	—
ORR/例(%)			$\chi^2=1.877, P=0.171$
是	6(28.6)	7(12.3)	
否	15(72.4)	50(87.7)	
DCR/例(%)			$\chi^2=3.915, P=0.048$
是	19(90.5)	36(63.2)	
否	2(9.5)	21(36.8)	
PFS/d			$Z=-2.512, P=0.012$
平均值(标准误)	126.4(13.50)	106.8(17.65)	

注:选用皮尔逊卡方值进行 χ^2 检验,Z为非参数秩和检验值

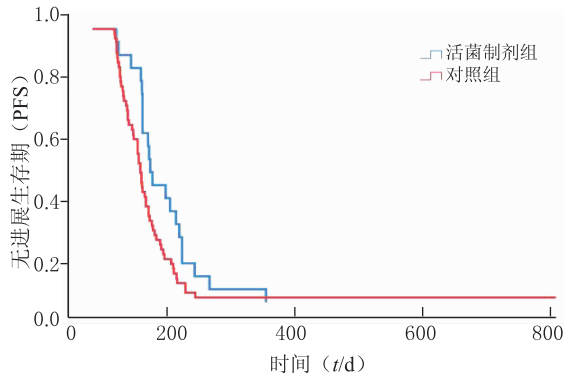


图2 患者无进展生存期 Kaplan-Meier 评价分析图

2.3 安全性评价

通过不良反应事件评价比较分析发现,在血液系统不良反应事件(包括白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少)和非血液系统不良反应事件(肝功能损伤、恶心、呕吐和疲乏)上,两组均无显著差异($P>0.05$),详见表3、表4。

3 总结与讨论

人体微生物组在人体营养代谢、自身发育、免疫反应及疾病发生等过程中都具有极其重要的作用,其中,肠道微生物群的作用占据重要地位^[7]。肠道

表3 血液系统不良反应评价表

血液系统不良反应/例(%)	活菌制剂组($n=21$)	对照组($n=57$)	χ^2, P 值
白细胞减少			
全部	10(47.6)	29(50.9)	$\chi^2=0.003, P=0.955$
严重(III~IV级)	1(4.8)	4(7.0)	$\chi^2=0.000, P=1.000$
粒细胞减少			
全部	9(42.9)	21(36.8)	$\chi^2=0.235, P=0.628$
严重(III~IV级)	3(14.3)	6(10.5)	$\chi^2=0.004, P=0.951$
血小板减少			
全部	5(23.8)	12(21.1)	$\chi^2=0.000, P=1.000$
严重(III~IV级)	0(0.0)	3(5.3)	$P=0.559^*$
血红蛋白减少			
全部	12(57.1)	32(56.1)	$\chi^2=0.006, P=0.937$
严重(III~IV级)	1(4.8)	6(10.5)	$\chi^2=0.118, P=0.731$

*:采用费希尔精确检验值进行 χ^2 检验,其余均选用皮尔逊卡方值进行 χ^2 检验

表4 非血液系统不良反应评价表

非血液系统不良反应/例(%)	活菌制剂组(n=21)	对照组(n=57)	χ^2, P 值
肝损*			$\chi^2=0.432, P=0.511$
是	5(23.8)	21(36.8)	
否	9(42.6)	25(43.9)	
恶心			$\chi^2=0.744, P=0.388$
是	10(47.6)	21(36.8)	
否	11(52.4)	36(63.2)	
呕吐			$\chi^2=0.005, P=0.945$
是	5(23.8)	14(24.6)	
否	16(76.2)	43(75.4)	
疲乏			$\chi^2=0.353, P=0.553$
是	8(38.1)	26(45.6)	
否	13(61.9)	31(54.4)	

*:患者的肝损伤不良反应评价排除具有肝脏基础疾病者;选用皮尔逊卡方值进行 χ^2 检验

微生物和肿瘤之间的关系非常复杂,肠道致病性细菌可以促进细胞增殖,肠道共生细菌则会保护机体抵御肿瘤细胞生长^[4];而抗肿瘤化疗药物亦可导致肠道微生物群的总数明显减少,特别是归类于厌氧菌属的益生菌,而致病菌的数量及比例在化疗期间则有所增加^[26-28]。故本研究以活菌制剂这类较为直接影响肠道微生物群组成的因素作为出发点,探究其对 NSCLC 患者 GP 方案姑息化疗的疗效和安全性影响,进而间接阐明肠道微生物群与其疗效和不良反应是否存在联系。

疗效分析结果显示,晚期 NSCLC 患者一线姑息化疗 GP 方案联合使用活菌制剂可显著提高患者的 DCR,并延长患者的 PFS 时间。人体微生物组与肿瘤的发生、发展有着复杂的相互作用,肿瘤化疗药物的疗效发挥受到人体微生物组的影响,反之,人体微生物组的丰度与组成也受到使用肿瘤化疗药物的影响^[9-11]。同时,益生菌及其代谢产物具有维持肠道菌群稳定、减轻局部炎症反应、加强肠道屏障功能、降低肠道通透性及增强免疫功能等作用,可能使肿瘤患者受益^[29]。在一项对顺铂应用于小鼠 Lewis 肺癌模型的研究中发现,联合抗生素可破坏小鼠肠道稳态,使小鼠的肿瘤更大、生存期更短;而联合益生菌(乳酸杆菌)可通过增强抗肿瘤免疫反应、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖等过程增强顺铂的肿瘤杀伤作用,延长存活期^[18]。同时,有研究发现某些核苷类似物在肠道菌群代谢后发生了活性改变,如卡培他滨、氟达拉滨经肠道菌群代谢后其肿瘤杀伤毒性增强,而克拉屈滨、吉西他滨等被肠道菌群代谢后活性明显减低^[16];且有研究^[17]证实,肿瘤微环境中细菌(以 γ -变形菌为主)CDD_L的表达可介导胰腺导管腺癌对吉西他滨化疗的抵抗,并且该效应可通过与联合使用抗生素环丙沙星而消除。而国内一项针对 98 例晚期 NSCLC 患者的临床研究显示,

使用芽孢杆菌胶囊可通过调节 FM 的菌群分布,显著提高 GP 化疗患者的总体有效率(研究组与对照组分别为 85.71%、67.35%, $P<0.05$)和改善化疗后患者生活质量($P<0.05$)^[30]。目前,常见的益生菌为乳酸杆菌属或双歧杆菌属、乳酸菌、乳球菌属及链球菌属,还有少量归类于大肠杆菌属^[31]。在本研究中,患者使用含有乳酸菌、酪酸梭菌和糖化菌的活菌制剂酪酸梭菌肠球菌三联活菌片可能提高肠道内益生菌的数量,可能起到辅助晚期 NSCLC 患者 GP 化疗方案的抗肿瘤作用。

不良反应分析结果显示,使用活菌制剂与对照组相比,对不良反应事件发生率的影响均无显著性差异。吉西他滨的主要不良反应为血小板减少,顺铂的不良反应主要为消化道反应及肾毒性,故 GP 方案最常见骨髓抑制、肾功能损伤、消化道不良反应,极少出现化疗药物诱导性腹泻。同时,临床上为预防顺铂引起肾毒性进行了充分的预处理工作,故肾毒性发生率已大大降低。因此,本研究仅对白细胞减少、粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、肝功能损伤、恶心、呕吐和疲乏这 8 个不良反应事件进行评估与记录。一项纳入 21 个 RCT 研究的 Meta 分析^[32]显示,益生菌应用于肿瘤患者可显著改善患者腹泻、发热等不良反应,同时目前多数报道也仅提示联合使用活菌制剂能有效改善肿瘤患者因化疗药物诱导的腹泻等肠道黏膜炎症^[21,33],对本研究中相关不良反应的影响尚无全面报道。故认为使用活菌制剂对晚期 NSCLC 患者姑息化疗 GP 方案的常见不良反应事件的发生率可能无影响。

综上,本研究认为联合使用活菌制剂可能提高晚期 NSCLC 患者使用 GP 方案行一线姑息化疗的疗效,而对其不良反应事件的发生率可能不存在影响。但该观点仍需在严谨的前瞻性试验中得到验证,我们也将进一步探究其可能存在影响的菌群种

类及其分子生物机制。

【参考文献】

- [1] LEDERBERG J. Infectious history [J]. *Science*, 2000, 288 (5464):287-293.
- [2] GILLS R, POP M, DEBOY R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. *Science*, 2006, 312 (5778):1355-1359.
- [3] OHARAA M, SHANAHAN F. The gut flora as a forgotten organ [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7):688-693.
- [4] POPEJ L, TOMKOVICH S, YANG Y, et al. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy [J]. *Transl Res*, 2017, 179:139-154.
- [5] FUHRMANB J, FEIGELSON H S, 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.
- [6] PRAGMANA A, KIM H B, REILLY C S, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47305.
- [7] SCHWABER F, JOBIN C. The microbiome and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11):800-812.
- [8] ZACKULARJ P, BAXTER N T, IVERSON K D, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis [J]. *mBio*, 2013, 4(6):e613-e692.
- [9] HIDA N, DZUTSEV A, STEWARTC A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342 (6161):967-970.
- [10] PEREZ-CHANONA E, TRINCHIERI G. The role of microbiota in cancer therapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39:75-81.
- [11] VIAUD S, SACCHERI F, MIGNOT G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976. [LinkOut]
- [12] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, VIAUD S, et al. Cancer and the gut microbiota; an unexpected link [J]. *SciTransl Med*, 2015, 7(271):271ps1.
- [13] CRONIN K A, LAKE A J, SCOTT S, et al. Annual report to the Nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics [J]. *Cancer*, 2018, 124(13):2785-2800.
- [14] YE T, PAN Y, WANG R, et al. Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(10):1396-1402.
- [15] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2):92-98.
- [16] VANDEVOORDE J, BALZARINI J, LIEKENS S. An emerging understanding of the Janus face of the human microbiome: enhancement versus impairment of cancer therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(10):2878-2880.
- [17] GELLERL T, BARZILY-ROKNI M, DANINO T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine [J]. *Science*, 2017, 357(6356):1156-1160.
- [18] GUI Q F, LU H F, ZHANG C X, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):5642-5651.
- [19] PALA V, SIERI S, BERRINO F, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11):2712-2719.
- [20] 许春进, 韩敏, 徐峰, 等. 化疗药物对胃癌患者肠道菌群谱的影响及益生菌干预作用的临床研究 [J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2016, 6(4):154-159.
- [21] STEIN A, VOIGT W, JORDAN K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2010, 2(1):51-63.
- [22] 陈晓慧. 肺癌患者铂类药物化疗前后肠道菌群变化的相关研究 [D]. 大连:大连医科大学, 2016.
- [23] 刘远预. 含铂双药化疗对非小细胞肺癌患者肠道菌群的影响 [D]. 大连:大连医科大学, 2017.
- [24] 孙曦. 胃癌 XELOX、肺癌 GP 化疗对肠道微生物的影响及口服地衣芽孢杆菌干预的研究 [D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2016.
- [25] THERASSE P, ARBUCK S, EISENHAEUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.
- [26] HUANG Y K, YANG W, LIU H, et al. Effect of high-dose methotrexate chemotherapy on intestinal Bifidobacteria, Lactobacillus and *Escherichia coli* in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(3):305-311.
- [27] STRINGERA M, GIBSON R J, LOGAN R M, et al. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(4):430-441.
- [28] LINX B, DIELEMAN L A, KETABI A, et al. Irinotecan (CPT-11) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e39764.
- [29] HEMARAJATA P, VERSALOVIC J. Effects of probiotics on gut microbiota; mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(1):39-51.
- [30] 朱亮, 虞秋国, 乔鹏, 等. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊对不能手术非小细胞肺癌 GP 化疗致肠道菌落失衡的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(3):85-87.
- [31] O'FLAHERTY S, SAULNIER D, POT B, et al. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? [J]. *Gut Microbes*, 2010, 1(5):293-300.
- [32] HASSAN H, ROMPOLA M, GLASERA W, et al. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(8):2503-2509.
- [33] REDMANM G, WARD E J, PHILLIPS R S. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10):1919-1929.

【收稿日期】 2018-11-25 【修回日期】 2019-03-05

【本文编辑】 李睿曼