

# 双歧杆菌四联活菌对宫颈癌化疗患者肠道菌群、免疫功能及化疗神经毒性的影响<sup>△</sup>

马喆恒<sup>1\*</sup>, 曹梦颖<sup>1</sup>, 王伟<sup>1</sup>, 修丽娟<sup>1</sup>, 王群<sup>2#</sup> (1. 徐州市中心医院药剂科, 江苏徐州 221000; 2. 徐州市中心医院肿瘤内科, 江苏徐州 221000)

中图分类号 R975

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)08-0948-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.013



**摘要** 目的:探讨双歧杆菌四联活菌片对宫颈癌化疗患者肠道菌群、免疫功能及化疗神经毒性的影响。方法:选取2021年5月至2023年5月该院收治的宫颈癌患者92例,开展前瞻性研究。采用电脑随机数字表法将患者分为对照组、研究组,各46例。对照组患者行TP方案(紫杉醇+顺铂)化疗,研究组患者行双歧杆菌四联活菌片辅助TP化疗方案治疗,21d为1个周期,均治疗4个周期。比较两组患者的近期疗效,治疗前后肠道菌群、免疫功能指标[T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、免疫球蛋白A(IgA)和免疫球蛋白G(IgG)]水平、血清疗效相关标志物[细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)和Spondin-2]水平、生活质量及治疗期间化疗不良反应发生情况。结果:研究组患者的总缓解率、总有效率分别为69.57%(32/46)、82.61%(38/46),与对照组的60.87%(28/46)、71.74%(33/46)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组患者治疗2、4个周期后的双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌菌落数高于对照组,大肠杆菌菌落数低于对照组;研究组患者治疗2、4个周期后的外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平,血清IgA、IgG水平高于对照组;研究组、对照组患者治疗2、4个周期后的血清CYFRA21-1、FGFR4和Spondin-2水平低于治疗前;研究组患者治疗2、4个周期后的QOL、KPS评分高于对照组,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患者治疗期间胃肠道反应、肾功能损伤、白细胞减少和神经毒性的发生率低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:双歧杆菌四联活菌片能减轻化疗对宫颈癌患者肠道菌群、免疫功能的影响,有助于降低化疗神经毒性等不良反应发生率,改善患者生活质量。

**关键词** 宫颈癌; 双歧杆菌四联活菌片; 化疗; 肠道菌群; 免疫功能; 化疗神经毒性

## Effects of *Bifidobacterium* Quadruple Viable Tablets on Intestinal Flora, Immune Function and Chemotherapeutic Neurotoxicity in Patients Undergoing Chemotherapy for Cervical Cancer<sup>△</sup>

MA Zheheng<sup>1</sup>, CAO Mengying<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>, XIU Lijuan<sup>1</sup>, WANG Qun<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000, China; 2. Dept. of Oncology, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of *Bifidobacterium* quadruple viable tablets on intestinal flora, immune function and chemotherapeutic neurotoxicity in patients undergoing chemotherapy for cervical cancer. **METHODS:** A total of 92 patients with cervical cancer admitted into the hospital from May 2021 to May 2023 were selected for prospective study. All patients were divided into the control group and research group via random number table method, with 46 cases in each group. The control group was given TP regimen (paclitaxel + cisplatin) for chemotherapy, and the research group received *Bifidobacterium* quadruple viable tablets combined with TP regimen for chemotherapy, with 21 d as 1 cycle, both groups were treated for 4 cycles. The short-term efficacy of both groups, the intestinal flora, immune function indicators [T-lymphocyte subpopulations (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG)], serum efficacy-related markers [cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) and Spondin-2] levels before and after treatment, quality of life and incidences of adverse drug reactions during chemotherapy were compared. **RESULTS:** The overall remission rate and total effective rate of the research group were respectively 69.57% (32/46) and 82.61% (38/46), the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ) when compared with 60.87% (28/46) and 71.74% (33/46) of the control group. The numbers of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* colonies were higher, the number of *Escherichia coli* colonies was lower in the research group than those in the control group

△ 基金项目:江苏省优势学科建设工程项目(No. YSHL2105-072)

\* 主管药师。研究方向:药学。E-mail: ctrx376@163.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:中西医结合。E-mail: wangqun8801@163.com

after 2 and 4 cycles of treatment; the CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels in peripheral blood, and the serum IgA and IgG levels in the research group were higher than those in the control group after 2 and 4 cycles of treatment; the serum CYFRA21-1, FGFR4 and Spondin-2 levels in the research group and the control group after 2 and 4 cycles of treatment were lower than those before treatment; the QOL and KPS scores of the research group were higher than those of the control group after 2 and 4 cycles of treatment, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidences of gastrointestinal reactions, renal function impairment, leukopenia and neurotoxicity during treatment in the research group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: *Bifidobacterium* quadruple viable tablets can relieve the effects of chemotherapy on intestinal flora and immune function of patients with cervical cancer, which helps to reduce the incidence of adverse drug reactions such as chemotherapy neurotoxicity and improve patients' quality of life.

**KEYWORDS** Cervical cancer; *Bifidobacterium* quadruple viable tablets; Chemotherapy; Intestinal flora; Immune function; Chemotherapeutic neurotoxicity

宫颈癌是全球主要的妇科健康问题,被认为是女性第四大常见肿瘤,2018年全球新增宫颈癌病例约1 810万例,且其发病率呈逐渐升高趋势<sup>[1]</sup>。在美国等发达国家,由于细胞学筛查项目的广泛开展,宫颈癌的发病率和死亡率一直在下降<sup>[2]</sup>。我国人口众多,宫颈癌死亡人数占全球的11.9%,虽然2009年我国启动了全国范围的筛查项目,但近年来宫颈癌发病率及死亡率仍呈升高趋势<sup>[3-4]</sup>。临床治疗宫颈癌的方法较多,包括手术、放疗和化疗等,其中手术是宫颈癌首选治疗方法,但手术仅限于早期及无生育要求的患者,但多数患者确诊时已是中晚期,不适合手术治疗,以化疗为主<sup>[5]</sup>。但长期化疗可导致免疫功能降低,引起胃肠道反应、神经毒性等多种不良反应,导致患者生活质量降低<sup>[6-7]</sup>。研究结果显示,双歧杆菌四联活菌片能明显改善乳腺癌化疗患者的肠道菌群平衡,提高机体免疫功能,降低化疗不良反应发生率<sup>[8]</sup>。本研究探讨

了双歧杆菌四联活菌片对宫颈癌化疗患者肠道菌群、免疫功能及化疗神经毒性的影响,以期临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2021年5月至2023年5月我院收治的宫颈癌患者92例,开展前瞻性研究。纳入标准:符合宫颈癌诊断标准<sup>[9]</sup>;临床分期为IV期<sup>[10]</sup>;复发性或转移性宫颈癌;对本研究药物无禁忌证;预估生存期>6个月;已签署同意书。排除标准:精神疾病或心理障碍者;严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍者;血液系统疾病者;合并其他恶性肿瘤者;免疫系统或消化系统疾病者;感染性疾病者。采用电脑随机数字表法将患者分为对照组、研究组,各46例。两组患者一般资料具有可比性,见表1。本研究通过我院伦理委员会审批(伦理批号:20210012)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),岁]	肿瘤直径/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),cm]	体重指数/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),kg/m <sup>2</sup> ]	临床分期/例(%)		病理分型/例(%)		绝经/例(%)	
				II期	III期	鳞癌	腺癌	是	否
研究组( $n=46$ )	30~56(43.15±6.53)	3~9(4.96±0.52)	18.3~26.7(22.43±1.58)	22(47.83)	24(52.17)	25(54.35)	21(45.65)	12(26.09)	34(73.91)
对照组( $n=46$ )	28~55(41.97±6.18)	3~8(4.77±0.50)	18.5~26.9(22.61±1.62)	26(56.52)	20(43.48)	28(60.87)	18(39.13)	8(17.39)	38(82.61)
$\chi^2/t$	0.890	1.786	0.540	0.697		0.401		1.022	
$P$	0.376	0.077	0.591	0.404		0.527		0.312	

### 1.2 方法

对照组患者行TP方案(紫杉醇+顺铂)化疗,第1日,静脉滴注紫杉醇注射液(规格:5 mL:30 mg)135~175 mg/m<sup>2</sup>,1 h后静脉滴注顺铂注射液(规格:50 mL:50 mg)75 mg/m<sup>2</sup>。研究组患者给予双歧杆菌四联活菌片(规格:每片重0.5 g,其中婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌分别应不低于1.5×10<sup>6</sup> CFU;蜡样芽孢杆菌应不低于1.5×10<sup>5</sup> CFU)辅助TP化疗方案,TP化疗方案同对照组,化疗第1日开始口服双歧杆菌四联活菌片1次1.5 g,1日3次,直至化疗结束后1周。两组患者均以21 d为1个周期,治疗4个周期。

### 1.3 观察指标

(1)肠道菌群:治疗前、治疗2个周期和治疗4个周期后,采集患者新鲜粪便,检测双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌和大肠杆菌菌落数。(2)免疫功能指标:治疗前、治疗2个周期和治疗4个周期后,采集患者静脉血,测定外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平;取血液标本分离血清,以免疫透射比浊法检测血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)水平。(3)血清疗效相关标志物:治疗前、治疗2个周期和治疗4个周期后,采集患者静脉血,分离血清,测定血清细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)和Spondin-2水平。(4)生活质量:治疗前、治疗2个周期和治疗4个周期后,以肿瘤患者生活质量评分(QOL)<sup>[11]</sup>、卡诺夫斯凯计分(KPS)<sup>[12]</sup>评估患者生活质量,QOL总分为60分,KPS总分为100分,分值越高,生活质量越好。(5)不良反应:统计患者治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、肾功能损伤、白细胞减少和神经毒性等发生情况。

### 1.4 疗效评定标准

治疗结束后,采用世界卫生组织疗效评价标准和实体瘤疗效评价标准评估近期疗效:完全缓解,靶病灶基本消失,维持4周以上;部分缓解,病灶最长径之和减少≥50%;

疾病稳定,靶病灶最长径之和增加<20%或减少<50%,无新病灶出现;疾病进展,靶病灶最长径之和增加≥20%,或有新病灶出现<sup>[13]</sup>。总缓解率=(完全缓解病例数+部分缓解病例数)/总病例数×100%,总有效率=(完全缓解病例数+部分缓解病例数+疾病稳定病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0软件统计、检验数据,计数资料如疗效、不

良反应等以率(%)描述、行 $\chi^2$ 检验;计量资料如肠道菌群、免疫功能指标等以 $\bar{x}\pm s$ 描述、行 $t$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗4个周期后,研究组患者的总缓解率、总有效率分别为69.57%、82.61%,对照组分别为60.87%、71.74%,组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗4个周期的临床疗效比较[例(%)]

组别	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	总缓解	总有效
研究组( $n=46$ )	8 (17.39)	6 (13.04)	17 (36.96)	15 (32.61)	32 (69.57)	38 (82.61)
对照组( $n=46$ )	13 (28.26)	5 (10.87)	15 (32.61)	13 (28.26)	28 (60.87)	33 (71.74)
$\chi^2$	1.543	0.103	0.192	0.205	0.767	1.543
$P$	0.214	0.748	0.662	0.650	0.381	0.214

### 2.2 肠道菌群

两组患者治疗4个周期后双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌菌落数较治疗前降低,但研究组患者治疗2、4个周期后的菌落数高

于对照组;两组患者治疗4个周期后大肠杆菌菌落数较治疗前升高,但研究组患者治疗2、4个周期后的菌落数低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后肠道菌群比较( $\bar{x}\pm s$ ,lgN/g 湿便)

组别	双歧杆菌			乳杆菌			肠球菌			大肠杆菌		
	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后
研究组( $n=46$ )	7.95±0.42	7.80±0.40	7.58±0.41 <sup>a</sup>	7.53±0.38	7.39±0.40	7.26±0.37 <sup>a</sup>	9.36±0.87	9.18±0.83	8.96±0.78 <sup>a</sup>	7.31±0.42	7.47±0.46	8.09±0.51 <sup>a</sup>
对照组( $n=46$ )	8.06±0.45	7.45±0.42 <sup>a</sup>	6.93±0.38 <sup>a</sup>	7.61±0.40	6.95±0.36 <sup>a</sup>	6.44±0.34 <sup>a</sup>	9.20±0.85	8.43±0.72 <sup>a</sup>	8.15±0.67 <sup>a</sup>	7.23±0.40	8.21±0.45 <sup>a</sup>	9.13±0.48 <sup>a</sup>
$t$	1.212	4.093	7.886	0.983	5.545	11.068	0.892	4.630	5.343	0.936	7.799	10.072
$P$	0.229	<0.001	<0.001	0.328	<0.001	<0.001	0.375	<0.001	<0.001	0.352	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 免疫功能指标

治疗4个周期后,两组患者外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平,血清IgA、IgG水平低于治疗前,但研究组患者治疗2、4个周期后的上述指标水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.4 血清疗效相关标志物水平

与治疗前比较,两组患者治疗2、4个周期后的血清CYFRA21-1、FGFR4和Spondin-2水平降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但治疗前后两组患者上述指标水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup> /%			CD4 <sup>+</sup> /%		
	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后
研究组( $n=46$ )	67.53±9.64	65.83±8.82	59.87±7.72 <sup>a</sup>	36.15±5.28	34.28±4.97	31.57±4.42 <sup>a</sup>
对照组( $n=46$ )	68.12±9.87	60.35±8.19 <sup>a</sup>	54.16±7.15 <sup>a</sup>	36.49±5.51	31.04±4.53 <sup>a</sup>	28.56±4.07 <sup>a</sup>
$t$	0.290	3.088	3.680	0.302	3.268	3.398
$P$	0.773	0.003	<0.001	0.763	0.002	0.001

组别	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>			IgA/(g/L)			IgG/(g/L)		
	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后
研究组( $n=46$ )	1.36±0.31	1.33±0.29	1.23±0.25 <sup>a</sup>	1.86±0.32	1.76±0.30	1.54±0.26 <sup>a</sup>	12.15±2.23	11.36±2.07	10.79±1.86 <sup>a</sup>
对照组( $n=46$ )	1.38±0.32	1.21±0.25 <sup>a</sup>	1.10±0.22 <sup>a</sup>	1.90±0.35	1.61±0.29 <sup>a</sup>	1.28±0.23 <sup>a</sup>	12.37±2.31	10.24±1.98 <sup>a</sup>	9.63±1.71 <sup>a</sup>
$t$	0.305	2.126	2.648	0.572	2.438	5.080	0.465	2.652	3.114
$P$	0.762	0.036	0.010	0.569	0.017	<0.001	0.643	0.010	0.003

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后血清疗效相关标志物水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CYFRA21-1/(μg/L)			FGFR4/(pg/mL)			Spondin-2/(μg/L)		
	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后
研究组( $n=46$ )	30.82±5.17	24.67±4.11 <sup>a</sup>	22.54±3.96 <sup>a</sup>	358.17±70.26	180.05±42.67 <sup>a</sup>	161.43±37.86 <sup>a</sup>	26.13±7.45	16.12±4.61 <sup>a</sup>	14.06±3.28 <sup>a</sup>
对照组( $n=46$ )	29.75±5.04	25.38±4.26 <sup>a</sup>	23.15±4.09 <sup>a</sup>	351.42±68.93	187.26±45.13 <sup>a</sup>	167.59±38.25 <sup>a</sup>	25.79±7.22	17.08±4.95 <sup>a</sup>	15.13±3.35 <sup>a</sup>
$t$	1.005	0.814	0.727	0.465	0.787	0.776	0.222	0.963	1.548
$P$	0.318	0.418	0.469	0.643	0.433	0.440	0.825	0.338	0.125

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 生活质量

治疗2、4个周期后,两组患者的QOL、KPS评分高于治疗

前,且研究组患者高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表6。

表 6 两组患者治疗前后生活质量比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	QOL 评分			KPS 评分		
	治疗前	治疗 2 个周期后	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后	治疗 4 个周期后
研究组 (n=46)	35.26±4.51	48.76±3.61 <sup>a</sup>	50.36±3.25 <sup>a</sup>	65.90±5.20	80.05±6.40 <sup>a</sup>	83.20±6.85 <sup>a</sup>
对照组 (n=46)	36.08±4.73	45.19±3.80 <sup>a</sup>	48.14±3.53 <sup>a</sup>	67.10±5.45	75.30±6.05 <sup>a</sup>	78.50±6.20 <sup>a</sup>
t	0.851	4.620	3.138	1.081	3.658	3.450
P	0.397	<0.001	<0.001	0.283	<0.001	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.6 化疗不良反应

与对照组比较,研究组患者治疗期间胃肠道反应、肾功能损伤、白细胞减少和神经毒性的发生率明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 7。

表 7 两组患者化疗不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	胃肠道反应	骨髓抑制	肾功能损伤	白细胞减少	神经毒性
研究组 (n=46)	5 (10.87)	4 (8.70)	2 (4.35)	4 (8.70)	1 (2.17)
对照组 (n=46)	14 (30.43)	6 (13.04)	11 (23.91)	13 (28.26)	9 (19.57)
$\chi^2$	5.373	0.449	7.256	5.845	7.181
P	0.021	0.503	0.007	0.016	0.007

## 3 讨论

宫颈癌一线化疗方案中最常用的是 TP 方案,在抑制肿瘤进展、延长患者生存期方面具有重要作用<sup>[14-15]</sup>。本研究采用 TP 方案治疗宫颈癌患者,结果显示,其总缓解率、总有效率分别为 60.87%、71.74%,与既往研究报道的 61.22%、71.43%接近<sup>[16]</sup>。说明 TP 方案治疗宫颈癌患者的近期疗效良好。

化疗在治疗宫颈癌的同时会打击机体免疫功能,导致免疫功能降低,增加不良反应发生风险<sup>[17]</sup>。而肠道菌群因其对宫颈癌患者免疫调节的影响而备受关注<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,宫颈癌患者采用 TP 方案治疗 2、4 个周期后,肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌菌落数明显降低,大肠杆菌菌落数明显升高。说明 TP 方案治疗能引起宫颈癌患者肠道菌群紊乱。分析其原因,化疗属于全身治疗,化疗药在杀死肿瘤细胞的同时,也会对正常组织细胞造成一定损害,导致肠道细胞受损,肠道屏障功能降低,引起肠道菌群紊乱<sup>[19]</sup>。而肠道菌群被证实具有调节机体免疫功能的作用,肠道菌群紊乱可引起机体免疫功能降低<sup>[20]</sup>。本研究结果发现,TP 方案治疗 2、4 个周期后,宫颈癌患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平,血清 IgA、IgG 水平显著下调。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 是评估机体细胞免疫的重要指标,IgA、IgG 是反映机体体液免疫的主要标志物,各指标水平降低提示机体细胞免疫、体液免疫功能下降。由此可见,TP 化疗方案能导致宫颈癌患者细胞免疫、体液免疫功能明显降低。与上述分析机制相符。

益生菌被证实具有纠正肠道菌群紊乱的作用,可通过调节肠道菌群改善机体免疫功能<sup>[21]</sup>。Łaniewski 等<sup>[22]</sup>报道,益生菌在抗恶性肿瘤治疗中作为有效佐剂,有助于减少妇科恶性肿瘤化疗引起的不良反应。国内一项 Meta 分析纳入了关于肿瘤化疗患者应用双歧杆菌制剂的随机对照试验 25 篇,共 2 152 例患者,分析结果显示,采用双歧杆菌制剂治疗肿瘤化疗患者,能显著改善肠道主要菌群水平,有助于降低化疗不良反应发生率<sup>[23]</sup>。双歧杆菌四联活菌片是常用益生菌制剂,其改善肠道菌群紊乱的作用已得到普遍认可。既往研究结果显示,对于接受放疗治疗的宫颈癌患者,采用益生菌辅助治疗能改善肠道菌

群,提高细胞免疫功能,降低放疗相关不良反应发生率<sup>[24-25]</sup>。鉴于此,本研究采用双歧杆菌四联活菌片辅助治疗宫颈癌化疗患者,结果显示,双歧杆菌四联活菌片辅助治疗能明显提高患者治疗 2、4 个周期后双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌菌落数,降低大肠杆菌菌落数,同时能明显上调患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平,血清 IgA、IgG 水平。由此可见,宫颈癌患者化疗期间联合应用双歧杆菌四联活菌片,能明显减轻化疗引起的肠道菌群紊乱和免疫功能降低。分析其原因,双歧杆菌四联活菌片口服后能增加肠道内双歧杆菌等有益菌数量,有益菌可通过竞争作用抑制有害菌的增殖,减少有害菌产生内毒素,发挥纠正肠道菌群平衡、保护肠道屏障功能的作用,从而改善机体免疫功能。

本研究结果显示,双歧杆菌四联活菌片辅助 TP 化疗方案的总缓解率、总有效率与单独 TP 化疗方案相近,均能明显下调血清 CYFRA21-1、FGFR4 和 Spondin-2 水平。CYFRA21-1 为临床常用的肿瘤标志物,可作为宫颈癌诊断、疗效评估的可靠指标<sup>[26]</sup>。FGFR4、Spondin-2 均为促进宫颈癌病灶内部血管形成的主要因子,可评估宫颈癌化疗的疗效<sup>[27]</sup>。由此可见,双歧杆菌四联活菌片辅助 TP 化疗方案不会影响化疗的疗效。但联合应用双歧杆菌四联活菌片能明显降低治疗期间胃肠道反应、肾功能损伤、白细胞减少和神经毒性的发生率,提高治疗安全性。其原因在于双歧杆菌四联活菌片能通过调节肠道菌群紊乱增强患者细胞免疫、体液免疫功能,增强机体抵抗化疗不良反应的能力,从而降低不良反应发生率。相关研究结果显示,加用双歧杆菌四联活菌片能改善结肠癌患者术后肠道菌群,增强机体免疫功能,减少不良反应,与本研究结果相似<sup>[28]</sup>。但需要注意的是,即使联合应用双歧杆菌四联活菌片,宫颈癌患者治疗 4 个周期后的肠道菌群、免疫功能指标仍发生明显变化,且仍存在一定的不良反应。说明双歧杆菌四联活菌片辅助治疗并不能完全抵抗化疗造成的肠道菌群紊乱和免疫功能降低,仍需结合其他方法给予干预。本研究结果还发现,双歧杆菌四联活菌片辅助治疗能明显改善患者的生活质量,可能与其能降低不良反应发生率有关,联合治疗可提高患者化疗耐受性,减轻不良反应造成的痛苦,从而提高生活质量。

综上所述,在 TP 化疗方案基础上联合应用双歧杆菌四联活菌片治疗宫颈癌患者,能明显改善化疗引起的肠道菌群紊乱和免疫功能降低,有助于降低化疗神经毒性等不良反应发生率,提高化疗安全性,提高患者生活质量,不影响化疗的疗效。

## 参考文献

- [1] SHARMA S, DEEP A, SHARMA A K. Current treatment for cervical cancer: an update [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(15): 1768-1779.

- [2] BUSKWOFFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.
- [3] GUO M H, XU J, DU J Y. Trends in cervical cancer mortality in China from 1989 to 2018: an age-period-cohort study and Joinpoint analysis[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1): 1329.
- [4] YUAN M W, ZHAO X L, WANG H H, et al. Trend in cervical cancer incidence and mortality rates in China, 2006-2030; a Bayesian age-period-cohort modeling study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2023, 32(6): 825-833.
- [5] 马俊贤, 张俊伟, 陈健, 等. 扶正固本汤对Ⅱ、Ⅲ期宫颈癌化疗患者T细胞亚群、炎症因子的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1778-1781.
- [6] DING X P, ZHANG Y Y, WANG J Q, et al. The association of adverse reactions and depression in cervical cancer patients treated with radiotherapy and/or chemotherapy: moderated mediation models[J]. Front Psychol, 2023, 14: 1207265.
- [7] 黄丽金, 钟睿. 宫颈癌患者生命质量及影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 21-26.
- [8] 罗秀, 农先胜, 庄劲, 等. 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.
- [9] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.
- [10] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-104.
- [11] MORISHITA S, HIRABAYASHI R, TSUBAKI A, et al. Relationship between balance function and QOL in cancer survivors and healthy subjects[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(46): e27822.
- [12] POCHETTINO F, VISCONTI G, GODOY D, et al. Association between Karnofsky performance status and outcomes in cancer patients on home parenteral nutrition[J]. Clin Nutr ESPEN, 2023, 54: 211-214.
- [13] SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137.
- [14] 刘婷, 王文萍. 复方苦参注射液联合TP方案化疗在肺癌、卵巢癌、宫颈癌治疗中网状Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(4): 144-152.
- [15] 王改梅, 李晶, 王留晏. 复方苦参注射液联合TP方案治疗局  
部晚期宫颈癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2300-2304.
- [16] 杨长香. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合紫杉醇+顺铂化疗方案  
治宫颈癌的效果及近期预后观察[J]. 中国医学工程, 2021, 29(8): 71-73.
- [17] 陈渝, 王辉. 化疗及手术对宫颈癌患者机体免疫功能的影响  
[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(12): 1276-1282.
- [18] 谢露, 李勇. 肠道菌群与宫颈癌免疫治疗关系的研究进展[J].  
癌症进展, 2022, 20(19): 1954-1957, 1962.
- [19] LIU L, BAI Y P, XIANG L, et al. Interaction between gut  
microbiota and tumour chemotherapy[J]. Clin Transl Oncol, 2022,  
24(12): 2330-2341.
- [20] LU Y T, YUAN X L, WANG M, et al. Gut microbiota influence  
immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies  
[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 47.
- [21] FANG Z F, LU W W, ZHAO J X, et al. Probiotics modulate the  
gut microbiota composition and immune responses in patients with  
atopic dermatitis: a pilot study[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(5):  
2119-2130.
- [22] ŁANIEWSKI P, ILHAN Z E, HERBST-KRALOVETZ M M. The  
microbiome and gynaecological cancer development, prevention and  
therapy[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(4): 232-250.
- [23] 张继尹, 陈静, 田利, 等. 双歧杆菌制剂对肿瘤化疗患者肠道  
菌群影响的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(6):  
646-655.
- [24] 柴婷, 张颂婕, 宋锐, 等. 益生菌对宫颈癌放疗患者肠道菌群、  
肠道功能及T淋巴细胞水平的影响[J]. 中国基层医药, 2023,  
30(7): 1012-1017.
- [25] 杨帆, 郭园丽, 姜菲, 等. 益生菌辅助放疗对宫颈癌患者的有  
效性研究及对预防其发生放射性膀胱炎的效果分析[J]. 中国  
医学工程, 2023, 31(1): 33-37.
- [26] 郑迎春, 宋梅, 王悦, 等. 血清D-D及CYFRA21-1水平在宫颈  
癌化疗疗效评估中的应用价值[J]. 医学临床研究, 2023, 40  
(3): 441-443.
- [27] 李红, 伍文霞, 王文艳, 等. 三维能量多普勒超声及血清  
FGFR4、Spondin-2对宫颈癌化疗疗效的评估价值[J]. 中国现  
代医学杂志, 2021, 31(15): 12-18.
- [28] 王文学, 谢军平, 王宇. 双歧杆菌四联活菌片结合肠内营养  
剂瑞先在结肠癌术后中的应用[J]. 实用中西医结合临床,  
2022, 22(14): 25-28.

(收稿日期:2023-12-29 修回日期:2024-04-01)

(上接第947页)

- [18] KIJMANAWAT A, PANBURANA P, REUTRAKUL S, et al.  
Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational  
diabetes mellitus; a double-blind randomized controlled trial[J]. J  
Diabetes Investig, 2019, 10(1): 163-170.
- [19] LINDSAY K L, KENNELLY M, CULLITON M, et al. Probiotics  
in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a  
double-blind, placebo-controlled, randomized trial (probiotics in  
pregnancy study)[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99(6): 1432-1439.
- [20] SAHHAF EBRAHIMI F, HOMAYOUNI RAD A, MOSEN M,  
et al. Effect of L. acidophilus and B. lactis on blood glucose in  
women with gestational diabetes mellitus; a randomized placebo-  
controlled trial[J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11: 75.
- [21] 杨艳, 叶佳, 杨敏, 等. 益生菌结合维生素D对妊娠期糖尿病  
糖脂代谢、胰岛素抵抗的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32  
(11): 71-74.
- [22] 宋志英, 李荣琴, 刘慧. 妊娠期糖尿病孕妇不同孕期肠道  
菌群的变化[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(22): 3717-  
3720.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-05-16)