

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.04.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251219.2021.009\(2025-12-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251219.2021.009(2025-12-23))

益生菌对局部晚期宫颈癌放射性损伤的影响*

刘琴¹ 熊凯² 肖何³ 邹洪波¹ 付愚¹ 毛必静¹ 谢启超¹ 蓝美玲^{1△}

[1. 重庆医科大学附属第三医院(方大医院)肿瘤科,重庆 401120;2. 重庆医科大学基础医学院,重庆 400042;

3. 中国人民解放军陆军特色医学中心(大坪医院)肿瘤科,重庆 400042]

[摘要] **目的** 探讨使用益生菌对局部晚期宫颈癌患者急性放射性损伤的影响。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2024 年 4 月在重庆医科大学附属第三医院(方大医院)行放疗初治并经组织病理学证实为局部晚期宫颈癌的 148 例患者临床资料。根据是否使用益生菌分为益生菌组($n=84$)和对照组($n=64$),分析使用益生菌对急性放射性直肠炎、膀胱炎及胃肠炎发生率的影响。**结果** 益生菌组外照射剂量 >50.4 Gy 和接受阴道近距离治疗比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。使用益生菌较未使用者的急性放射性直肠炎、膀胱炎发生率更低,化疗、外照射剂量 >50.4 Gy 患者的急性放射性胃肠炎发生率分别较未化疗、外照射剂量 ≤ 50.4 Gy 更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,使用益生菌较未使用者的急性放射性直肠炎、膀胱炎发生率降低 82.8% ($OR=0.172, 95\%CI:0.080\sim 0.371$)、51.5% ($OR=0.485, 95\%CI:0.244\sim 0.965$),外照射剂量 >50.4 Gy、行阴道近距离治疗患者急性放射性胃肠炎发生率分别是 ≤ 50.4 Gy、未行阴道近距离治疗的 4.547 倍 ($OR=4.547, 95\%CI:1.796\sim 11.514$)、5.502 倍 ($OR=5.502, 95\%CI:0.690\sim 43.888$)。**结论** 使用益生菌可降低局部晚期宫颈癌放射性直肠炎、膀胱炎发生率。

[关键词] 益生菌;宫颈癌;放射性直肠炎;放射性膀胱炎;放射性胃肠炎

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2026)04-0798-08

The effect of probiotics on radiation damage in locally advanced cervical cancer*

LIU Qin¹, XIONG Kai², XIAO He³, ZOU Hongbo¹, FU Yu¹, MAO Bijing¹, XIE Qichao¹, LAN Meiling^{1△}

[1. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (FangDa

Hospital), Chongqing 401120, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical

University, Chongqing 400042, China; 3. Department of Oncology, Army Medical Center of the

People's Liberation Army of China (Daping Hospital), Chongqing 400042, China]

[Abstract] **Objective** To explore the effect of using probiotics on the acute radiation injury in patients

with locally advanced cervical cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 148 patients who were initially treated with radiotherapy and chemotherapy at the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2019 to April 2024 and were confirmed to have locally advanced cervical cancer by histopathology. The patients were divided into the probiotic group ($n=84$) and the control group ($n=64$) based on whether probiotics were used. The effects of probiotics on the incidence of acute radiation proctitis, cystitis and gastroenteritis were analyzed. **Results** The proportion of patients with an external irradiation dose >50.4 Gy and receiving vaginal brachytherapy was higher in the probiotic group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of acute radiation proctitis and cystitis was lower in the probiotic group than in the control group. The incidence of acute radiation gastroenteritis was greater in patients undergoing chemotherapy than in those not, and in those with an external irradiation dose >50.4 Gy than in those with ≤ 50.4 Gy, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that the probiotic users had 82.8% ($OR=0.172, 95\%CI:0.080-0.371$) and 51.5% ($OR=0.485, 95\%CI:0.244-0.965$) reduced incidence of radiation proctitis and cystitis compared to non-users. The incidence of acute radiation gastroenteritis in patients with an external irradiation dose >50.4 Gy and those receiving vaginal brachytherapy was 4.547 times ($OR=4.547, 95\%CI:1.796-11.514$) and 5.502 times ($OR=5.502, 95\%CI:0.690-43.888$) that of patients with ≤ 50.4

* 基金项目:重庆市医药生物技术协会科研育苗项目(cmba2022kyym-zkxmQ)。△ 通信作者, E-mail:lanmeilingzlk@163.com。

Gy and those without vaginal brachytherapy, respectively. **Conclusion** The use of probiotics can reduce the incidence of radiation-induced proctitis and cystitis in patients with locally advanced cervical cancer.

[Key words] probiotics; cervical cancer; radiation proctitis; radiation cystitis; radiation gastroenteritis

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位^[1]。据 2020 年全球癌症统计分析报告,宫颈癌新发病例 60 余万例,死亡 34 万余例,85% 的病例发生于发展中国家。我国新发病例约 11 万例,死亡约 6 万例^[2-3]。近年来宫颈癌的诊疗水平已有明显进步,但仍有约 37% 的宫颈癌患者确诊时已处于局部晚期^[4]。局部晚期宫颈癌的标准治疗为同步放化疗,但放疗引起的急性放射性肠炎(尤其是放射性直肠炎)和放射性膀胱炎等导致患者治疗的耐受性下降,甚至中断治疗。

以短链脂肪酸为代表的肠道菌群衍生代谢物在调节宿主代谢和免疫、维持体内平衡和内环境稳定方面发挥重要作用^[5-6]。近年来,越来越多的证据表明,肠道菌群与辐射损伤的发生和预防密切相关^[7]。研究表明,放疗可明显降低肠道菌群多样性,从而导致菌群紊乱与腹泻、黏膜屏障破坏等^[8-9]。而益生菌作为一种调节肠道微生态平衡的潜在干预手段,受到广泛关注。多项研究证实,益生菌可能通过调节肠道菌群平衡、减轻黏膜炎症和增强免疫应答等机制,改善放射性肠炎患者的腹泻和炎症指标^[10-11]。但现有研究多集中于益生菌与放射性损伤的机制分析及小样本量回顾性研究^[12-13]。针对宫颈癌放疗人群的益生菌干预效果仍缺乏系统证据。因此,本研究旨在探讨益生菌使用对局部晚期宫颈癌急性放射性直肠炎、膀胱炎及胃肠炎的影响,并分析其对肠道菌群组成和免疫功能的调节作用,为优化局部晚期宫颈癌综合治疗策略提供新依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2024 年 4 月在重庆医科大学附属第三医院(方大医院)行放化疗初治并经组织病理学证实为局部晚期宫颈癌的 148 例患者临床资料。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)经组织病理学检查证实为宫颈癌;(3)经妇科检查及影像学评估为局部晚期宫颈癌,即国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO) 2018 标准分期为 I B3、II A2、II B 至 IV A 期。排除标准:(1)临床资料不全;(2)未完成标准放化疗。148 例患者 32~82 岁,中位年龄 55 岁;FIGO 2018 标准分期: I B3~II A2 期 37 例, II B~IV A 期 111 例;鳞状细胞癌 144 例,腺癌 4 例;阴道近距离治疗 130 例。根据放疗期间是否使用益生菌分为益生菌组($n=84$)和对照组($n=64$)。本研究通过重庆医科大学附属第三医

院(方大医院)伦理委员会批准[审批号:2025 年科伦审第(81)号],受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 化疗

同步化疗方案为顺铂(40 mg/m^2 ,每周 1 次,4~6 次),对于不能耐受顺铂的患者,选择卡铂(曲线下面积=2,每周 1 次,共 4~6 次),或紫杉醇类含铂双药增敏化疗。其中有 4 例患者采用放化疗联合免疫治疗,免疫药物为信迪利单抗 200 mg 静脉滴注每 3 周 1 次。放疗前 1 周开始至放疗结束,在此期间服用双歧杆菌四联活菌片(简称益生菌,杭州远大生物制药有限公司,国药准字 S20060010,主要成分为婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌) 1.5 g ,口服,每日 3 次。

1.2.2 放疗

盆腔外照射采用容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMRT)。对未行阴道近距离治疗的患者计划靶区放射剂量为 $45\sim 51\text{ Gy}/23\sim 30$ 次;未行手术治疗的阴道近距离治疗 A 点剂量为 $70\sim 106\text{ Gy}$ (中位 92 Gy);膀胱、直肠接受 $\geq 50\text{ Gy}$ 照射的体积百分比(V_{50}) $< 50\%$ 。外照射采用 6 MV-X 线照射,每天 1 次,每周 5 d;阴道近距离治疗采用 ^{192}Ir ,每周 2 次,每次 $5\sim 7\text{ Gy}$,共 3~6 次,治疗当日不行盆腔外照射。

1.2.3 随访

所有患者采用电话回访或复诊方式进行随访。随访至放射治疗后 3 个月,统计急性放射性直肠炎、膀胱炎、胃肠炎的发生率,采用美国肿瘤放射治疗协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)急性放射损伤作为分级标准,分 0~3 级,其中 0 级为阴性,越严重分级越高。

1.3 统计学处理

采用 R4.2.3 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;逐步 logistic 回归分析危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

益生菌组外照射剂量 $> 50.4\text{ Gy}$ 和接受阴道近距离治疗比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 急性放射性直肠炎的影响因素分析

使用益生菌者较未使用者的急性放射性直肠炎发生率更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 急性放射性膀胱炎的影响因素分析

使用益生菌者较未使用者的急性放射性膀胱炎发生率更低,差异有统计学意义($P = 0.044$),见表 3。

2.4 急性放射性胃肠炎的影响因素分析

化疗、外照射剂量 > 50.4 Gy 患者的急性放射性胃肠炎发生率分别较未化疗、外照射剂量 ≤ 50.4 Gy 更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 单因素 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析结果显示,使用益生菌可降低 2~3 级急性放射性直肠炎($OR = 0.172, 95\% CI: 0.080 \sim 0.371, P < 0.001$)、1~2 级膀胱炎发生率($OR = 0.485, 95\% CI: 0.244 \sim 0.965, P = 0.039$);有手术史降低了急性放射性胃肠炎发生率($OR = 0.355, 95\% CI: 0.144 \sim 0.879, P = 0.025$);外照射剂量 > 50.4 Gy 增加了急性放射性胃肠炎发生率($OR = 4.924, 95\% CI: 1.966 \sim 12.335, P < 0.001$)。

2.6 多因素 logistic 回归分析

将所有的因素作为自变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示,使用益生菌较未使用者的急性放射性直肠炎、急性放射性膀胱炎发生率降低 82.8%、51.5%,外照射剂量 > 50.4 Gy、行阴道近距离治疗患者的急性放射性胃肠炎发生率是 ≤ 50.4 Gy、未行阴道近距离治疗的 4.547、5.502 倍,见表 5。

表 1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	对照组 (n=64)	益生菌组 (n=84)	χ^2	P
年龄			0.001	0.972
≤ 60 岁	46(71.88)	59(70.24)		
> 60 岁	18(28.12)	25(29.76)		
组织学类型				0.634
鳞癌	63(98.44)	81(96.43)		
其他	1(1.56)	3(3.57)		
FIGO 分期			0.330	0.565
I B3~II A2 期	18(28.12)	19(22.62)		
II B~IV A 期	46(71.88)	65(77.38)		
手术			0.255	0.614
否	40(62.50)	57(67.86)		
是	24(37.50)	27(32.14)		
免疫治疗				0.134
否	64(100.00)	80(95.24)		
是	0	4(4.76)		
化疗			3.817	0.051
否	10(15.62)	4(4.76)		
是	54(84.38)	80(95.24)		
外照射剂量			7.002	0.008
≤ 50.4 Gy	60(93.75)	64(76.19)		
> 50.4 Gy	4(6.25)	20(23.81)		
阴道近距离治疗			5.732	0.017
否	13(20.31)	5(5.95)		
是	51(79.69)	79(94.05)		

表 2 急性放射性直肠炎的影响因素分析[n(%)]

项目	n	0 级	1 级	2 级	3 级	χ^2	P
年龄						0.447	0.504
≤ 60 岁	105	19(18.10)	52(49.52)	28(26.67)	6(5.71)		
> 60 岁	43	10(23.26)	21(48.84)	9(20.93)	3(6.98)		
组织学类型						0.072	0.788
鳞癌	144	29(20.14)	70(48.61)	36(25.00)	9(6.25)		
其他	4	0	3(75.00)	1(25.00)	0		
FIGO 分期						0.001	0.971
I B3~II A2 期	37	6(16.22)	20(54.05)	10(27.03)	1(2.70)		
II B~IV A 期	111	23(20.72)	53(47.75)	27(24.32)	8(7.21)		
手术						1.844	0.174
否	97	18(18.56)	45(46.39)	26(26.80)	8(8.25)		
是	51	11(21.57)	28(54.90)	11(21.57)	1(1.96)		
免疫治疗						1.071	0.301
否	144	27(18.75)	72(50.00)	36(25.00)	9(6.25)		
是	51	2(50.00)	1(25.00)	1(25.00)	0		
化疗						0.157	0.692
否	14	2(14.29)	9(64.29)	3(21.43)	0		
是	134	27(20.15)	64(47.76)	34(25.37)	9(6.72)		

续表 2 急性放射性直肠炎的影响因素分析[n(%)]

项目	n	0 级	1 级	2 级	3 级	χ^2	P
外照射剂量						1.474	0.225
≤50.4 Gy	124	26(20.97)	62(50.00)	28(22.58)	8(6.45)		
>50.4 Gy	24	3(12.50)	11(45.83)	9(37.50)	1(4.17)		
阴道近距离治疗						0.754	0.385
否	18	4(22.22)	10(55.56)	4(22.22)	0		
是	130	25(19.23)	63(48.46)	33(25.38)	9(6.92)		
益生菌						25.182	<0.001
否	64	5(7.81)	26(40.62)	25(39.06)	8(12.50)		
是	84	24(28.57)	47(55.95)	12(14.29)	1(1.19)		

表 3 急性放射性膀胱炎的影响因素分析[n(%)]

项目	n	0 级	1 级	2 级	3 级	χ^2	P
年龄						0.388	0.533
≤60 岁	105	67(63.81)	34(32.38)	4(3.81)	0		
>60 岁	43	30(69.77)	11(25.58)	2(4.65)	0		
组织学类型						0.869	0.351
鳞癌	144	95(65.97)	44(30.56)	5(3.47)	0		
其他	4	2(50.00)	1(25.00)	1(25.00)	0		
FIGO 分期						1.229	0.268
I B3~II A2 期	37	27(72.97)	9(24.32)	1(2.70)	0		
II B~IV A 期	111	70(63.06)	36(32.43)	5(4.50)	0		
手术						0.069	0.793
否	97	64(65.98)	30(30.93)	3(3.09)	0		
是	51	33(64.71)	15(29.41)	3(5.88)	0		
免疫治疗						0.195	0.659
否	144	94(65.28)	44(30.56)	6(4.17)	0		
是	51	3(75.00)	1(25.00)	0	0		
化疗						2.875	0.090
否	14	12(85.71)	2(14.29)	0	0		
是	134	85(63.43)	43(32.09)	6(4.48)	0		
外照射剂量						1.897	0.168
≤50.4 Gy	124	84(67.74)	36(29.03)	4(3.23)	0		
>50.4 Gy	24	13(54.17)	9(37.50)	2(8.33)	0		
阴道近距离治疗						0.054	0.816
否	18	12(66.67)	6(33.33)	0	0		
是	130	85(65.38)	39(30.00)	6(4.62)	0		
益生菌						4.059	0.044
否	64	36(56.25)	25(39.06)	3(4.69)	0		
是	84	61(72.62)	20(23.81)	3(3.57)	0		

表 4 急性放射性胃肠炎的影响因素分析[n(%)]

项目	n	0 级	1 级	2 级	3 级	χ^2	P
年龄						<0.001	0.980
≤60 岁	105	36(34.29)	44(41.90)	20(19.05)	5(4.76)		
>60 岁	143	16(37.21)	15(34.88)	10(23.26)	2(4.65)		
组织学类型						1.062	0.303
鳞癌	144	51(35.42)	58(40.28)	29(20.14)	6(4.17)		

续表 4 急性放射性胃肠炎的影响因素分析[n(%)]

项目	n	0 级	1 级	2 级	3 级	χ^2	P
其他	4	1(25.00)	1(25.00)	1(25.00)	1(25.00)		
FIGO 分期						1.744	0.187
I B3~II A2 期	37	16(43.24)	14(37.84)	6(16.22)	1(2.70)		
II B~IV A 期	111	36(32.43)	45(40.54)	24(21.62)	6(5.41)		
手术						0.692	0.405
否	97	36(37.11)	31(31.96)	23(23.71)	7(7.22)		
是	51	16(31.37)	28(54.90)	7(13.73)	0		
免疫治疗						1.337	0.247
否	144	49(34.03)	59(40.97)	29(20.14)	7(4.86)		
是	51	3(75.00)	0	1(25.00)	0		
化疗						4.208	0.040
否	14	8(57.14)	5(35.71)	1(7.14)	0		
是	134	44(32.84)	54(40.30)	29(21.64)	7(5.22)		
外照射剂量						12.100	<0.001
≤50.4 Gy	124	49(39.52)	51(41.13)	19(15.32)	5(4.03)		
>50.4 Gy	24	3(12.50)	8(33.33)	11(45.83)	2(8.33)		
阴道近距离治疗						0.070	0.791
否	18	4(22.22)	13(72.22)	1(5.56)	0		
是	130	48(36.92)	46(35.38)	29(22.31)	7(5.38)		
益生菌						2.972	0.085
否	64	18(28.12)	27(42.19)	14(21.88)	5(7.81)		
是	84	34(40.48)	32(38.10)	16(19.05)	2(2.38)		

表 5 多因素 logistic 回归分析

项目	β	SD	Z	P	OR(95%CI)
急性放射性直肠炎					
截距	0.063	0.250	0.250	0.803	1.065(0.652~1.738)
益生菌(是 vs. 否)	-1.760	0.392	-4.492	<0.001	0.172(0.080~0.371)
急性放射性膀胱炎					
截距	-0.251	0.252	-0.997	0.319	0.778(0.475~1.274)
益生菌(是 vs. 否)	-0.724	0.351	-2.062	0.039	0.485(0.244~0.965)
急性放射性胃肠炎					
截距	-2.990	1.042	-2.870	0.004	0.050(0.007~0.387)
外照射剂量(>50.4 Gy vs. ≤50.4 Gy)	1.515	0.474	3.195	0.001	4.547(1.796~11.514)
阴道近距离治疗(是 vs. 否)	1.705	1.060	1.609	0.108	5.502(0.690~43.888)

3 讨 论

盆腔放疗是局部晚期宫颈癌根治性治疗的核心手段,但其对正常组织的损伤风险,尤其是发生放射性直肠炎和膀胱炎,常常成为限制治疗剂量的主要原因^[14]。高剂量的电离辐射可引起肠上皮细胞的直接损伤、局部炎症反应、肠道菌群失调及血管纤维化等,而胃肠道中含有大量的菌群,其中大多数与宿主存在共生关系^[15-17]。放疗导致肠道菌群失调,通常表现为肠道菌群丰度和多样性下降,有害菌群(变形杆菌和梭杆菌)增多,有益菌群(粪杆菌、双歧杆菌和乳酸杆

菌)减少,进而影响患者生活质量和治疗依从性^[5,18-19]。

近年来研究揭示,肠道菌群在这一过程中扮演了至关重要的“催化剂”角色。肠道是一个包含数万亿菌群的复杂生态系统,在维持肠道屏障完整性、调节局部及全身免疫稳态中发挥着核心作用^[20]。由于这一特性,肠道菌群可能作为一种新的放疗暴露生物标志物,补充传统的染色体突变分析,从而改善生物剂量评估^[21]。菌群治疗可以直接针对肠道菌群,逆转菌群失调,从而缓解肠道炎症^[22]。益生菌疗法是一种直

接为菌群失调或益生菌缺乏的个体补充益生菌,以调整其肠道菌群组成的方法^[23]。

本研究结果显示,与对照组比较,益生菌组可明显降低 2~3 级急性放射性直肠炎和 1~2 级急性放射性膀胱炎发生率,且多因素 logistic 回归分析结果显示,使用益生菌仍是 2~3 级急性放射性直肠炎和 1~2 级急性放射性膀胱炎发生的保护因素($P < 0.05$)。一项 meta 分析比较了益生菌对宫颈癌放疗引起腹泻的发生率,结果发现益生菌组放疗相关性腹泻发生率较低($RR = 0.61, 95\%CI: 0.46 \sim 0.81, P < 0.001$)^[24]。另一项研究显示,嗜黏蛋白阿克曼氏菌是一种居住于肠道黏液层的厌氧革兰氏阴性菌,对维持肠道屏障功能和调节菌群稳态具有重要作用,然而辐射会降低小鼠肠道中嗜黏蛋白阿克曼氏菌的丰度,导致肠道屏障功能受损^[25]。通过胃管给予嗜黏蛋白阿克曼氏菌后丙酸水平增加,丙酸通过结合肠上皮细胞表面的 G 蛋白偶联受体 43(G protein-coupled receptor 43, GRP43),促进紧密连接蛋白(如 Occludin 和 ZO-1)的表达,同时增加肠道黏液蛋白的水平,从而增强肠上皮屏障的完整性并减轻放射损伤。SUN 等^[26]开发了一种双层壳聚糖/单宁酸涂层和微球嵌入技术,用于增强鼠李糖乳杆菌 GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG)在结肠的长期定殖能力。这种被包裹的益生菌制剂在结肠内可持续保留长达 7 d,可以有效缓解放射性肠损伤。WANG 等^[5]研究显示,通过 16S rRNA 测序分析后发现变形菌门相对丰度从 30% 降至 10%,而拟杆菌门从 -20% 恢复至 -5%,表明益生菌治疗可通过补充特定菌株修复肠道屏障、调节炎症及促进隐窝再生。在一项针对慢性放射性直肠炎患者的研究中,5 例患者在接受粪便菌群移植后的 8 周内,腹泻次数从每日 7~8 次减少至 2~3 次,并且血便的出现频率下降^[27],本研究结果与上述研究结果一致。

WANG 等^[5]研究中提到,辐射会破坏肠道菌群组成,导致菌群失调,进而引起全身各个组织器官的放射损伤,包括皮肤、大脑、口腔、肺、心脏、胃肠道、膀胱等。放射性膀胱炎是骨盆放疗后的一种迟发性疾病,发生率为 5%~10%,甚至更高^[28]。放射性膀胱炎在临床上往往很严重,可引起极度疼痛、尿血及尿频、尿急、尿痛等症状。关于肠道菌群与放射性膀胱炎之间关系的研究有限。但在健康的尿道中存在一些特定的细菌,如乳酸杆菌,这些细菌在某些泌尿系统疾病中会发生变化,如尿路感染、泌尿系统癌症、慢性前列腺炎等^[29]。本研究结果显示,益生菌可明显降低 1~2 级放射性膀胱炎的发生率,原因可能为益生菌可以平衡肠道内的免疫反应,减少促炎因子的释放,同时增加抗炎细胞因子的水平。这种改善的全身

免疫状态会通过循环系统影响到膀胱,使膀胱组织在受到辐射时不易发生剧烈的炎症反应,从而减轻了辐射对膀胱的损伤。

越来越多的证据支持肠道菌群在放射性胃肠炎发展中的关键作用。WANG 等^[30]对 18 例宫颈癌患者放疗期间的粪便标本进行分析,发现 *Proteobacteria* 和 *Gamma proteobacteria* 的相对丰度增多,而 *Bacteroides* 的相对丰度减少。此外,在轻度 RE 患者中也观察到更丰富的 *Virgibacillus* 和 *Alcanivorax*。补充益生菌,如鼠李糖乳杆菌,可以预防放疗患者腹泻的发生^[31]。HAMADE 等^[32]报道,益生菌罗伊氏乳酸杆菌释放干扰素- β 可减轻卵巢癌患者腹部照射后引起的急性胃肠炎。MUANGWONG 等^[33]的随机对照试验观察了布拉氏酵母菌对妇科癌症盆腔放疗患者急性胃肠炎的影响,结果显示布拉氏酵母菌明显降低了第 3 周 6 型和 7 型粪便黏稠度的发生率($P = 0.01$)。尽管有这种短暂的改善,但治疗组在第 4 周的腹泻发生率明显高于对照组($P = 0.03$)。两组急性胃肠炎发生率或抗腹泻药物使用率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。目前对于益生菌能否降低放射性胃肠炎的报道结果不一致,这与纳入研究的益生菌种类及服用方式等不同有关。本研究发现,使用双歧杆菌四联活菌片未明显降低患者急性胃肠炎的发生风险。

本研究通过较大样本量证实了益生菌与宫颈癌正常组织的放射性损伤程度具有相关性,且益生菌的使用是急性放射性直肠炎和膀胱炎的独立影响因素。引人深思的是,益生菌能否通过调节“肠-肿瘤轴”直接或间接地影响抗肿瘤免疫,从而带来超越毒性管理的额外生存优势依旧未知。而近年来,肠道菌群在肿瘤免疫治疗疗效中的关键作用已被广泛证实^[34-36]。宫颈癌治疗主要依赖放化疗,但鉴于宫颈癌疗效对宿主免疫状态具有高度依赖性^[37],本研究特别关注了免疫治疗联合放化疗的人群。但由于纳入该治疗方案的患者仅 4 例,目前仅能进行描述性分析。初步结果显示,使用益生菌的急性放射性损伤严重程度较未使用者有降低趋势($P > 0.05$),因观察结果极易受小样本量偏倚影响,尚无法得出确切结论。

综上所述,使用益生菌可明显降低局部晚期宫颈癌患者放射性直肠炎和膀胱炎的发生率和严重程度。在精准肿瘤学时代,管理治疗不良反应与靶向治疗肿瘤同等重要,调节肠道菌群作为一种安全、经济且耐受性良好的策略,有望成为肿瘤支持治疗和综合管理中的一个重要组成部分,为患者带来临床获益。本研究也存在局限性,因受小样本量限制,无法探讨益生菌对局部晚期宫颈癌患者免疫治疗的影响,后续可扩大样本量,揭示二者的相关性,并分析益生菌作用的

具体通路,从而更好地指导患者的个体化治疗。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-206.
- [3] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45.
- [4] MONK B J, TAN D S P, CHAGÜI J D H, et al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(12): 1531-1539.
- [5] WANG W, CUI B, NIE Y, et al. Radiation injury and gut microbiota-based treatment [J]. *Protein Cell*, 2024, 15(2): 83-97.
- [6] MA S, LI X, SHANG S, et al. Targeting gut microbiota and metabolites in cancer radiotherapy [J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(10): e70481.
- [7] EMOTO S, INOUE R, MURAI S, et al. A pilot study of gut mucosal and faecal microbiota in rectal cancer: associations with histological response and adverse events following preoperative chemoradiotherapy [J]. *Colorectal Dis*, 2025, 27(5): e70106.
- [8] KHORASHADIZADEH S, ABBASIFAR S, YOUSEFI M, et al. The role of microbiome and probiotics in chemo-radiotherapy-induced diarrhea: a narrative review of the current evidence [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7(10): e70029.
- [9] VOLOVAT C C, COSOVANU M A, OSTAFE M R, et al. Bacteriophages, antibiotics and probiotics: exploring the microbial battlefield of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(16): 7837.
- [10] MAHDAVI R, FARAMARZI E, NIKNIAZ Z, et al. Role of probiotics and synbiotics in preventing chemoradiotherapy-associated toxicity in colorectal cancer patients: a systematic review[J]. *Iran J Med Sci*, 2023, 48(2): 110-117.
- [11] ZHANG L, XU J, XING Y, et al. Lactobacillus rhamnosus GG alleviates radiation-induced intestinal injury by modulating intestinal immunity and remodeling gut microbiota [J]. *Microbiol Res*, 2024, 286: 127821.
- [12] VUČINIĆ D, REDŽOVIĆ A, HAUSER G, et al. Microbiota and radiotherapy: unlocking the potential for improved gastrointestinal cancer treatment [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(2): 526.
- [13] CHACON J, FAIZUDDIN F, MCKEE J C, et al. Unlocking the microbial symphony: the interplay of human microbiota in cancer immunotherapy response [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(5): 813.
- [14] YANG X, ZHENG M, AN L, et al. Quality evaluation of guidelines for the diagnosis and treatment of radiation enteritis [J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 14.
- [15] ACHARYA M, VENKIDESH B S, MUMBR-EKAR K D. Bacterial supplementation in mitigation of radiation-induced gastrointestinal damage [J]. *Life Sci*, 2024, 353: 122921.
- [16] YANG Q, QIN B, HOU W, et al. Pathogenesis and therapy of radiation enteritis with gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1116558.
- [17] GIRIDHAR P, PRADHAN S, DOKANIA S, et al. Microbiome and abdominopelvic radiotherapy related chronic enteritis: a microbiome-based mechanistic role of probiotics and antibiotics [J]. *Am J Clin Oncol*, 2024, 47(5): 246-252.
- [18] LU L, LI F, GAO Y, et al. Microbiome in radiotherapy: an emerging approach to enhance treatment efficacy and reduce tissue injury [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 105.
- [19] OLIVEIRA S M R, NISSAPATORN V, De LOURDES PEREIRA M. Editorial: radiotherapy and commensal microbiome [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1484953.
- [20] YI Y, LU W, SHEN L, et al. The gut microbiota as a booster for radiotherapy: novel insights into radio-protection and radiation injury [J].

- Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1):48.
- [21] LIN S, SHEN Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies[J]. Int J Surg, 2020, 84:69-77.
- [22] HAMADE D F, EPPERLY M W, FISHER R, et al. Genetically engineered probiotic limosilactobacillus reuteri releasing IL-22 (LR-IL-22) modifies the tumor microenvironment, enabling irradiation in ovarian cancer[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(3):474.
- [23] PENG Y, MA Y, LUO Z, et al. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1254198.
- [24] QIU G, YU Y, WANG Y, et al. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2019, 65:61-69.
- [25] HE K, LEI X, WU D, et al. Akkermansia muciniphila protects the intestine from irradiation-induced injury by secretion of propionic acid[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2):2293312.
- [26] SUN R, DU S, WANG M, et al. Colonic long-term retention and colonization of probiotics by double-layer chitosan/tannic acid coating and microsphere embedding for treatment of ulcerative colitis and radiation enteritis[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 280(1):135757.
- [27] DING X, LI Q, LI P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis? [J]. Radiother Oncol, 2020, 143:12-18.
- [28] DAVID R V, KAHOKHEHR A A, LEE J, et al. Incidence of genitourinary complications following radiation therapy for localised prostate cancer[J]. World J Urol, 2022, 40(10):2411-2422.
- [29] SZCZERBIEC D, PIECHOCKA J, GŁOW-ACKI R, et al. Organic acids secreted by lactobacillus spp. isolated from urine and their antimicrobial activity against uropathogenic proteus mirabilis[J]. Molecules, 2022, 27(17):5557.
- [30] WANG W, LU G, WU X, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing is a new pathway to microbial therapy, colonic drainage, and host-microbiota interaction research[J]. J Clin Med, 2023, 12(3):780.
- [31] RIEHL T E, ALVARADO D, EE X, et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid, macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells [J]. Gut, 2019, 68(6):1003-1013.
- [32] HAMADE D F, EPPERLY M W, FISHER R, et al. Release of interferon- β (IFN- β) from probiotic limosilactobacillus reuteri-IFN- β (LR-IFN- β) mitigates gastrointestinal acute radiation syndrome (GI-ARS) following whole abdominal irradiation[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6):1670.
- [33] MUANGWONG P, THARAVICHITKUL E, TH-IENNIMITR P, et al. Impact of Saccharomyces boulardii on acute gastrointestinal toxicities in patients undergoing pelvic radiotherapy for gynecologic cancers: a randomized controlled trial[J]. Support Care Cancer, 2025, 33(7):590.
- [34] SINGH A, ALEXANDER S G, MARTIN S. Gut microbiome homeostasis and the future of probiotics in cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14:1114499.
- [35] REDENTI A, IM J, REDENTI B, et al. Probiotic neoantigen delivery vectors for precision cancer immunotherapy [J]. Nature, 2024, 635(8038):453-461.
- [36] ELKRIEF A, PIDGEON R, VAREKI S M, et al. The gut microbiome as a target in cancer immunotherapy: opportunities and challenges for drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24(9):685-704.
- [37] 夷恬进, 李克敏, 尹如铁, 等. 老年宫颈癌诊治中国专家共识[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(22):4213-4219.