

中药活性成分及复方调控肠道菌群干预乳腺癌作用机制研究进展

贾雅傑¹, 程 路¹, 浦冬青², 刘晓宇², 朱建敏^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 乳腺癌作为全球女性癌症相关死亡的首要原因之一, 其高转移率与复发倾向给临床带来了重大挑战。肠道菌群作为人体肠道内与宿主共生的微生物群落, 与人类健康和疾病发展密切相关, 菌群失调可诱发炎症反应, 引起代谢紊乱, 甚至促进肿瘤发生。近年来研究发现, 乳腺癌患者普遍存在肠道菌群失调及代谢产物紊乱, 这种内源性代谢失衡可能通过介导免疫调节异常、炎症反应激活等关键途径进而影响乳腺癌的发生、发展和治疗。中药基于“多组分协同、多靶点调节”的整体干预特性, 在干预肠道菌群改善乳腺癌方面展现出巨大潜力。本文首次系统整合近五年中医药调控肠道菌群及其代谢物防治乳腺癌的研究, 通过阐述肠道菌群及其代谢物在乳腺癌发生发展中的作用机制, 探讨中药活性成分及中药复方调控肠道菌群及其代谢物干预乳腺癌的机制与优势, 以期为基础研究、新药研发和临床治疗提供新的思路与方法。

关键词: 中药活性成分; 中药复方; 乳腺癌; 肠道菌群; 代谢产物

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)07-2297-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.023

乳腺癌是全球女性的主要癌症类型, 对女性健康和生活质量构成严重威胁^[1]。它的发生和发展受多种因素的影响, 包括年龄、种族、遗传、生活方式、饮食等。近期研究发现, 乳腺癌的发病机制和预后不仅取决于恶性细胞特性, 还取决于免疫微环境及微生物参数^[2], 肠道微生物组已成为影响乳腺癌的潜在调节因子, 越来越多证据表明肠道菌群可能会影响乳腺癌的发生、发展和治疗^[3]。中药作为创新药物研发的重要资源基础, 在乳腺癌的治疗中展现出其独特的优势^[4], 且肠道菌群近年来逐渐成为中药防治乳腺癌研究的热点领域, 但目前该领域研究成果分散, 缺乏系统性整合与阐述。本文深入探讨肠道菌群及其代谢物在乳腺癌中的作用机制, 并系统梳理中药通过调控肠道菌群及其代谢物干预乳腺癌的相关研究, 以期为基础研究和临床治疗提供新的思路。

1 肠道菌群及其代谢物参与乳腺癌的发生发展

肠道菌群是指人体胃肠道中由各种微生物组成的多样化群落, 参与调节各种生理过程, 与人类健康和疾病发展密切相关。肠道菌群及其代谢物失衡在乳腺癌的病理进程中发挥关键作用, 肠道细菌产

生的特定化合物可双向介导乳腺癌的发生发展^[5], 也可用于免疫治疗^[6]。据报道, 乳腺癌患者肠道菌群的总体丰度较低, 且其代谢物存在显著差异, 与正常人相比, 乳腺癌患者芽孢杆菌、丛毛单胞菌、拟杆菌、肠杆菌科、葡萄球菌相对丰度较高, 而乳球菌、链球菌、普雷沃氏菌等具有抗肿瘤特性的细菌相对丰度较低^[7]。肠道菌群可通过多种生物过程影响乳腺癌的发生、发展和转移, 包括调节雌激素代谢以及调控免疫微环境、炎症反应^[8], 见图 1。

1.1 雌激素代谢 内源性或循环雌激素水平升高与绝经后妇女患乳腺癌的风险增加具有直接相关性。肠道菌群通过调控 β -葡萄糖醛酸酶 (β -glucuronidase, GUS) 活性来调节雌激素代谢, 从而影响乳腺癌的发生发展。绝经后妇女的循环雌激素主要来源于肠肝循环的重吸收, GUS 可将肠肝循环中的结合型雌激素, 如雌二醇-葡萄糖醛酸等, 水解为游离雌激素^[9], 从而导致激素受体阳性乳腺癌的风险增加。特定菌属, 如梭菌纲、瘤胃球菌科、埃希氏菌属等, 可升高 GUS 活性^[10], 将结合型雌激素分解为游离态, 与乳腺癌细胞表面的雌激

收稿日期: 2025-10-11

基金项目: 山东省中医药科技项目 (M20241829); 山东省博士后创新项目 (SDCX-ZG-202503077)

作者简介: 贾雅傑 (1997—), 女, 硕士在读, 从事中医外科治疗乳腺甲状腺疾病的临床研究。E-mail: 1173644578@qq.com

* 通信作者: 朱建敏 (1975—), 女, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医外科治疗乳腺甲状腺疾病的临床研究。E-mail: jinjin20021023@126.com

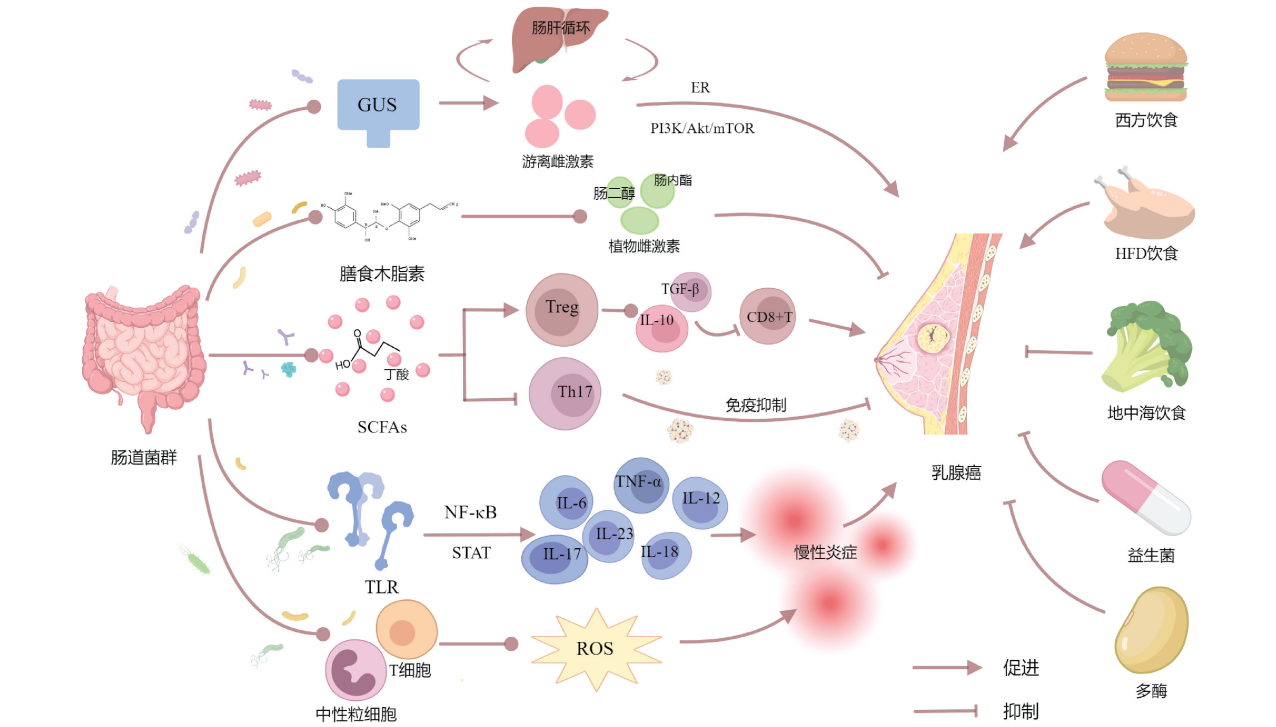


图 1 肠道菌群及其代谢物参与乳腺癌发生发展的作用机制

素受体结合后激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /雷帕霉素机制性靶标 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 等下游信号通路,从而促进肿瘤生长^[11]。临床队列研究进一步揭示,绝经后女性肠道中拟杆菌门和厚壁菌门细菌的 GUS 活性升高不仅能促进雌激素再吸收,还与雌激素受体阳性乳腺癌风险的升高呈正相关^[12]。此外,菌群代谢膳食木脂素生成的肠二醇、肠内酯等植物雌激素类似物可竞争性抑制内源性雌激素活性,降低乳腺癌发病率^[13]。

1.2 免疫微环境 肠道菌群及其代谢产物在乳腺癌免疫微环境重塑中发挥关键作用。Wu 等^[14]提出,乳腺癌中的代谢调控性微生物不仅与调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 和活化自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 的排斥相关,还参与调控免疫治疗反应。Tregs 对乳腺癌具有双向调节作用。在肿瘤微环境中, Tregs 的免疫抑制功能表现为分泌白细胞介素 (interleukin, IL) -10 及转化生长因子-β,从而抑制 CD8 阳性 T 淋巴细胞 (cluster of differentiation 8-positive T cells, CD8⁺T) 的抗肿瘤活性^[10];另一方面,动物实验显示丁酸等短链脂肪酸 (short-chainfatty acids, SCFAs) 通过诱导 Tregs 扩增的同时抑制辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 17 功能,从而维持免疫抑制微环境^[15],

临床数据显示乳腺癌患者粪便中产丁酸菌相对丰度低于健康人群^[16],提示菌群代谢紊乱与免疫抑制微环境密切相关。另有研究表明,双歧杆菌和乳酸菌等有益菌通过增加 SCFAs 的产生来促进 Tregs 的分化和功能,从而抑制慢性炎症和自身免疫反应;大肠杆菌、粘质沙雷氏菌等有害菌通过产生内毒素或诱导 Th17 细胞分化来增加慢性炎症和自身免疫反应^[17]。

1.3 炎症调控 炎症被认为是微生物群的主要致癌机制^[18]。肠道菌群可能通过 Tregs、中性粒细胞和相关炎症因子影响乳腺癌的发生发展^[13]。肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 是乳腺癌病因中关键的促炎细胞因子,可促进乳腺癌细胞的增殖,抑制肿瘤的免疫应答,其过度表达也与肿瘤级别升高、转移风险增加及预后不良有关^[19]。在系统性炎症调控层面,肠道菌群失调导致的病原体相关分子模式释放 (如脂多糖、鞭毛蛋白) 可激活 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 并诱导 IL-6、TNF-α 等促炎因子水平升高,触发核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号级联反应,促进肿瘤血管生成及肺转移^[17];动物实验证实,幽门螺杆菌定植可通过 TLR2/髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路刺激乳腺组织发生慢性炎症反应,使肿瘤发生率增加^[10]。中性粒细胞和淋巴细胞也参与调节乳腺

癌免疫反应，中性粒细胞/淋巴细胞比值的升高与乳腺癌风险的增加呈正相关，活性氧（reactive oxygen species, ROS）代谢异常是其关键环节^[20]。Lakritz 等^[21]研究发现，肠道致病菌 *Helicobacter hepaticus* 通过激活中性粒细胞促进乳腺肿瘤发生，证实中性粒细胞是肠道菌群触发乳腺癌的必要媒介。肠道菌群中的一些细菌通过激活免疫球蛋白 A（immunoglobulin A, IgA）的产生来抑制肿瘤的发展，且 IgA 是乳腺癌相关炎症与肠道菌群之间的潜在联系^[22]。然而，目前关于 IgA 与乳腺癌发展具体机制的研究有限，需要进一步探索并提供新的治疗靶点。

1.4 饮食与肥胖 肥胖会增加绝经后妇女患乳腺癌的风险。高脂饮食会重塑肠道微生态结构，导致脱硫弧菌属相对丰度增加，从而提高体内亮氨酸水平，驱动多形核髓源性抑制细胞分化，促进肿瘤免疫逃逸，最终促进乳腺癌进展^[23]。研究表明，加工肉类、糖和脂肪含量高的饮食会增加激素受体阳性乳腺癌风险^[24]；相比之下，地中海饮食会提高乳腺组织中胆汁酸代谢物和乳酸菌相对丰度，降低瘤胃菌相对丰度，增强抗肿瘤特性^[25]。益生菌干预有助于恢复肠道菌群多样性，逆转免疫抑制微环境，其中拟杆菌门与厚壁菌门比值（Firmicutes/Bacteroidetes, F/B 值）与激素受体阳性乳腺癌的发生发展密切相关，地中海饮食联合乳酸菌、*Bifidobacterium* 等益生菌能降低 F/B 值并提升肠道菌群多样性^[26]。此外，水果、乳制品摄入不足可诱导特定肠道菌群（如氨基酸球菌属、*Hungatella* 等）发生变化，通过调节氧化三甲胺及炎症途径影响乳腺癌风险^[27]。多酚可促进 *Bifidobacterium* 和乳酸杆菌等有益菌增殖^[28]。青春期补充干酪乳杆菌和大豆异黄酮可降低患乳腺癌的风险^[29]。

2 中药调控肠道菌群及其代谢物干预乳腺癌

2.1 中药活性成分

2.1.1 生物碱类 生物碱是中药中常见的天然含氮碱性有机物，研究证实其通过独特化学结构发挥多种药理作用。小檗碱属于异喹啉类生物碱，存在于黄连、黄柏等中药中，可通过调控凋亡相关信号通路抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，诱导肿瘤细胞凋亡，从而改善肿瘤微环境^[30]。Sun 等^[31]实验证实，小檗碱能重塑三阴性乳腺癌荷瘤小鼠的肠道菌群，激活 SCFAs 受体，调节脂质感应受体，抑制缺氧诱导因子-1 α （hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α ）信号通路，调控上皮-间质转化（epithelial-

mesenchymal transition, EMT）相关蛋白表达，并通过减少循环脂多糖，改善肠道屏障功能，缓解肿瘤微环境缺氧，降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。Cazzaniga 等^[32]研究发现，小檗碱通过调节肠道菌群来改善糖脂代谢紊乱，促进丁酸盐的肿瘤抑制效应，抑制 GUS 活性，从而降低肿瘤增殖风险，最终形成跨代谢-菌群信号通路的抗肿瘤作用。

2.1.2 类黄酮类 类黄酮是植物中产生的多酚类生物活性次级代谢产物，能够清除自由基，调控细胞代谢，并预防氧化应激相关疾病^[33]，异黄酮、黄酮等亚类是存在于各类植物中的类黄酮分支。灯盏花乙素是从菊科植物灯盏细辛中提取得到的单体黄酮类化合物，具有抗炎、抗肿瘤等作用^[34]。田冲冲等^[35]研究发现，灯盏花乙素联合顺铂可降低三阴性乳腺癌荷瘤小鼠的肿瘤质量，增加乳酸菌相对丰度，减少致病菌相对丰度，降低血清促炎因子水平，表明灯盏花乙素通过“肠道菌群-巨噬细胞极化-炎症稳态”轴改善肿瘤微环境，为三阴性乳腺癌化疗联合用药提供了新的作用靶点。金雀异黄素属于异黄酮类化合物，在大豆中大量存在，可激活抗肿瘤免疫反应^[36]。Andrade 等^[37]研究发现，金雀异黄素可逆转雌激素受体阳性乳腺癌大鼠母体高脂饮食导致的子代肠道菌群失调，通过激活雌激素受体，重塑微生物群落，增强菌群稳态，降低基因毒性代谢物酪胺水平，升高根皮素等抗炎代谢物水平，抑制糖酵解代谢通路，增强抗肿瘤免疫效应，降低乳腺癌复发风险，为精准营养干预提供新策略。

2.1.3 皂苷类 皂苷广泛存在于植物中，具有调节代谢、抗肿瘤、免疫调节等生物活性。人参皂苷在体内外均表现出抗乳腺癌活性。体外实验表明，人参皂苷通过抑制 Smad2/3/Snail、PI3K/Akt 信号通路，降低间充质标志物水平，升高上皮标志物水平，从而阻断 EMT 进程，抑制肿瘤细胞的迁移和转移能力^[38]。体内实验证明，人参皂苷可抑制三阴性乳腺癌荷瘤小鼠的肿瘤生长，并减少肺转移，与人参多糖联用可恢复菌群 α 多样性，并改善菌群失调^[39]。

2.1.4 多糖类 现代生物学和医学研究发现，人参多糖具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化等作用^[40]。郑艳艳等^[39]实验证明，人参多糖能提高三阴性乳腺癌小鼠肠道菌群 α 多样性，提升产 SCFAs 菌属相对丰度，并促进丁酸生成。其通过调控肠道菌群，增加肿瘤微环境中淋巴细胞的浸润并提高促炎

因子水平，进而改善肠道屏障功能，从而发挥抗肿瘤效应。岩藻多糖来源于褐藻，可作为潜在的益生元，增加肠道菌群的多样性并促进潜在有益菌的生长^[41]。Li 等^[42]研究发现，岩藻多糖可增强抗程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）单克隆抗体对三阴性乳腺癌小鼠的免疫作用，增加益生菌相对丰度和丁酸、乙酸等 SCFAs 水平，从而影响肠道色氨酸代谢和甘油磷脂代谢，逆转乳腺癌导致的代谢紊乱，增强 CD8⁺T 细胞功能，发挥协同抗肿瘤作用，为益生元辅助免疫治疗提供新策略。灵芝多糖是从灵芝子实体或孢子中提取的具有免疫调节、抗肿瘤等特性的高分子多糖化合物^[43]。研究发现，灵芝多糖能增加肠道普拉梭菌相对丰度，促进抗炎因子 IL-10 分泌，并抑制 IL-6、IL-8 等促炎因子表达^[44]。Su 等^[45]通过实验证实，灵芝孢子提取物通过逆转肿瘤诱导的菌群代谢紊乱，激活 G 蛋白偶联受体（G-protein-coupled receptor，GPR）43 表达；经视黄酸受体 α 信号通路抑制 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte antigen-4，CTLA-4）表达；激活 T 细胞受体（T-cell receptor，TCR）信号通路，增强 T 细胞抗肿瘤应答，从而抑制三阴性乳腺癌小鼠肿瘤的生长。此外，三阴性乳腺癌荷瘤小鼠在紫杉醇辅助化疗期间，肠道菌群相对丰度下降，致癌风险菌属相对丰度增加。灵芝孢子多糖与紫杉醇联用后，可增加有益菌属相对丰度，抑制风险菌属，同时降低肿瘤微环境中 PD-1、T 细胞免疫球蛋白及粘蛋白结构域分子 3（T cell immunoglobulin and mucin domain-3，Tim-3）表达，从而缓解肠道菌群紊乱，并增强抗肿瘤效果^[46]。

2.1.5 酚类 膳食亚麻籽的主要功能活性成分有木酚素、脂肪酸等。相关报道显示，膳食亚麻籽具有预防炎症、抗肿瘤等功效^[47]。Wu 等^[48]实验发现，膳食亚麻籽可改变盲肠菌群组成，特异性调控 PI3K/Akt/mTOR 等癌症相关信号通路，协同抑制在乳腺癌中异常高表达的 Runt 相关转录因子 2，形成抗肿瘤表型，为预防乳腺癌提供饮食干预新思路。另有研究发现，木酚素通过肠道菌群代谢产物降低免疫抑制相关基因分化抗原簇（cluster of differentiation，CD）38 表达，进而抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭，重塑肿瘤免疫微环境。此外，木酚素通过促进嗜黏蛋白阿克曼菌等有益菌增殖，从而激活 GPR 增强宿主免疫应答，增强 PD-1/程序性死亡配体-1（programmed cell death ligand 1，

PD-L1）抑制剂的阻断效应，为联合免疫治疗提供新策略^[49]。

2.1.6 其他 银杏叶提取物已被证实已被证实具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等特性^[50]。Kim 等^[51]研究发现，银杏叶提取物通过调控肠道菌群抑制小鼠肠道乳腺癌耐药蛋白表达，引发转运体介导的草药-药物相互作用，这对临床上优化药物联用方案有所帮助，但具体机制仍需结合菌群-代谢物关联进一步分析。茯苓乙醇提取物通过激活细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK1/2）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）信号通路来增强紧密连接蛋白表达，降低内毒素、肠道损伤标志物水平，改善三阴性乳腺癌小鼠肠屏障功能，调节肠道菌群，减少致病菌相对丰度，影响腐胺代谢^[52]。该研究为茯苓乙醇提取物治疗乳腺癌相关肠功能障碍提供机制支持。桃叶珊瑚苷属于环烯醚萜苷，具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、骨保护等特性^[53]，广泛存在于杜仲、车前草、地黄等中药中。Shao 等^[54]研究揭示，桃叶珊瑚苷能逆转三阴性乳腺癌导致的肠道菌群失调，将碳代谢、柠檬酸循环、氧化磷酸化等核心代谢信号通路与双组分系统等关键信号通路恢复至正常水平，通过诱导肿瘤细胞凋亡，从而抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长。此外，桃叶珊瑚苷还可促进 SCFAs 生成，激活免疫细胞表面的 GPR43、GPR41 受体，进而抑制 NF- κ B 信号通路，减轻乳腺癌进展过程中的器官炎症损伤，且对肝脏有保护作用。综上所述，桃叶珊瑚苷兼具抗肿瘤与调节肠道微生态的双重功效且无明显毒性，是安全的辅助治疗策略。

2.2 中药复方 中药复方基于“君臣佐使”的配伍，依据疾病不同证型临证加减，在乳腺癌的治疗中展现出其独特的优势。王晓霞等^[55]研究发现，四君子汤联合化疗可促进乳腺癌术后患者有益菌增殖，抑制有害菌增殖，促进 SCFAs 生成，降低胃肠反应发生率。此外，方中党参多糖和茯苓多糖具有增强巨噬细胞吞噬能力、T 细胞转化率及提升 CD3⁺T、CD4⁺T 细胞水平等免疫调节活性，协同调节菌群平衡。提示该方通过调节肠道菌群及免疫功能增强化疗效果，减轻不良反应。Kan 等^[56]发现，新型四味中药复方与多柔比星联用能抑制三阴性乳腺癌小鼠的肿瘤生长，通过调节肿瘤微环境中髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSC）、Tregs 及巨噬细胞数量，降低 C-C 模式趋

化因子配体（C-C motif chemokine ligand, CCL）2 等免疫抑制因子水平，增加 Muribaculaceae、另枝菌属相对丰度，减少埃希氏菌和志贺氏菌相对丰度，协同激活抗肿瘤免疫应答。胡文秀等^[57]研究发现，越鞠丸对雌激素受体阳性乳腺癌大鼠的肠道菌群具有调节作用，能增加双歧杆菌和乳酸杆菌相对丰度，促进丁酸等 SCFAs 产生，抑制 NF- κ B 信号通路，减轻肿瘤微环境炎症反应，减少与甘油磷脂代谢呈负相关、与炎症因子 TNF- α 呈正相关的丹毒丝菌相对丰度，逆转肿瘤导致的菌群代谢紊乱，并通过降低糖酵解关键蛋白表达和雌激素、孕酮水平，抑制肿瘤发展。杨小娟等^[58]构建三阴性乳腺癌小鼠模型，发现仙苓莲夏方能提升变形菌

门、瘤胃菌科等有益菌相对丰度，抑制副拟杆菌属等致病菌相对丰度，降低 Tregs 与单核样 MDSC 数量，提升 NK 细胞活性，增加短程造血干细胞与巨核红细胞祖细胞比值，表明该方通过调节肠道菌群结构，改善免疫指标及保护骨髓造血功能，抑制荷瘤小鼠肿瘤生长。综上所述，中药辅助乳腺癌治疗提供实验依据，未来可扩大样本量并开展多中心研究以验证其广泛适用性。

中药作为创新药物研发的重要资源基础，在肿瘤领域展现出独特的科学价值。近年大量研究表明，中药的多种活性成分和复方能够调节乳腺癌患者的肠道微生态，改善其肠道菌群失调。中药调控肠道菌群代谢产物改善乳腺癌作用机制见表 1。

表 1 中药活性成分及复方对乳腺癌肠道菌群的调节作用

中药	剂量	研究对象	肠道菌群变化	效果	文献
小檗碱	30.0 mg/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高 F/B 值及乳酸菌、拟杆菌属、芽孢杆菌、阿克曼菌相对丰度	抑制 Th17 细胞浸润,降低 IL-17 水平,抑制 EMT 过程及肿瘤转移、炎症反应	[31]
灯盏花乙素 顺铂 3.0 mg/kg	灯盏花乙素 50 mg/kg,	三阴性乳腺癌小鼠	升高 F/B 值及拟杆菌门、乳杆菌属相对丰度,降低厚壁菌门、分枝杆菌属、普氏菌属、瘤胃球菌属相对丰度	增加 M1 型巨噬细胞数量,减少肿瘤体积及 M2 型巨噬细胞数量,降低 IL-6、IL-10、TNF- α 水平	[35]
金雀异黄素	金雀异黄素 500 mg/kg, 他莫昔芬 340 mg/kg	雌激素受体阳性乳腺癌大鼠	升高梭状芽胞杆菌、阿克曼菌相对丰度,降低 γ -变形菌纲、肠杆菌科、链球菌、乳球菌相对丰度	升高 IFN- γ 、IL-2、CD8 ⁺ T 水平,降低肿瘤复发率及 IL-6、CD8、Tregs、N-乙酰缬氨酸水平	[37]
人参皂苷	10 mL/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高 Muribaculaceae 相对丰度,降低拟杆菌门相对丰度	升高 E-cadherin 水平,降低 N-cadherin、Vimentin 水平,抑制肿瘤转移	[39]
人参多糖	10 mL/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高 Muribaculaceae、副拟杆菌属相对丰度,降低拟杆菌门相对丰度	升高丁酸、CD4 ⁺ T、CD8 ⁺ T、TNF- α 、IFN- γ 水平,抑制 EMT 过程	[39]
岩藻多糖	岩藻多糖 200 mg/kg, 抗 PD-1 单抗 200 μ g/只	三阴性乳腺癌小鼠	升高 F/B 值、 α 菌群多样性及双歧杆菌、乳杆菌、粪杆菌属相对丰度	升高 SCFAs、TNF- α 、IFN- γ 水平及颗粒酶活性,减少 Tregs 数量,抑制肿瘤生长	[47]
灵芝多糖	灵芝多糖 400 mg/kg, 紫杉醇 12.5 mg/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高厚壁菌门、瘤胃球菌属、普雷沃菌属、副拟杆菌属相对丰度,降低脱硫弧菌属、臭味杆菌属、苍白杆菌属、苏黎世杆菌属相对丰度	升高肿瘤细胞对紫杉醇敏感性,抑制肿瘤代谢,降低 PD-1 蛋白表达、Tim3 表达	[45]
膳食亚麻籽	AIN-93G 配方加入 10%膳食亚麻籽喂养	C57BL/6 小鼠	升高乳杆菌、毛螺菌、瘤胃球菌相对丰度,降低科尔氏菌科、肠杆菌科相对丰度	升高丁酸、miR-137、miR-340-5p 水平,降低 Skp2 水平	[48]
亚麻籽木酚素	木酚素 25 μ L/g,PD-1/ PD-L1 抑制剂 5 mg/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高阿克曼菌、疣微菌门相对丰度	升高 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T、T 细胞水平,减少肿瘤体积及 CD38、CD3 ⁺ 、F4/80 ⁺ 巨噬细胞、M2 型巨噬细胞数量	[49]
银杏叶提取物	34 mg/kg	C57BL/6 小鼠	升高拟杆菌属、Saccharimonas f、萨特氏菌科相对丰度,降低变形菌门、脱铁杆菌门、螺杆菌科、普雷沃氏菌科、肠杆菌科相对丰度	升高多药耐药相关蛋白 2 表达	[51]
茯苓乙醇提取物	茯苓乙醇提取物溶液 700 mg/kg	三阴性乳腺癌小鼠	升高双歧杆菌、乳酸菌、双歧杆菌相对丰度,降低脱硫弧菌相对丰度	升高 Claudin-8 表达,降低二胺氧化酶活性和 D-乳酸水平	[52]

续表 1

中药	剂量	研究对象	肠道菌群变化	效果	文献
桃叶珊瑚苷	100 mg/kg	三 阴 性 乳 腺 癌小鼠	升高乳酸菌科、毛螺菌科、芽孢菌科、瘤胃球菌科相对丰度,抑制变形菌门、葡萄球菌科、颤螺旋菌科、海线菌科相对丰度	升高紧密连接蛋白表达,降低谷草转氨酶活性,减轻肺、脾炎症损伤,抑制肿瘤生长	[54]
四君子汤	中药加水 500 mL 煎成 200 mL,每天 1 剂	乳 腺 癌 术 后 化疗患者	升高双歧杆菌、乳杆菌相对丰度,降低肠杆菌、肠球菌相对丰度	升高 IL-2、CD3 ⁺ T、CD4 ⁺ T 水平,减轻胃肠道反应及骨髓抑制,降低 CD8 ⁺ T 水平	[55]
新型四味中药复方	新型四味方 0.658 g/kg, 多柔比星 0.005 g/kg	三 阴 性 乳 腺 癌小鼠	升高 <i>Clostridia</i> UCG-014、厚壁菌门相对丰度,降低变形菌门相对丰度	升高 CD8 ⁺ T 水平,降低肿瘤体积及 Tregs、IL-2、IL-10、MDSC、CCL1、缺氧诱导因子 1 α 水平	[56]
越鞠丸	17 g/kg	雌 激 素 受 体 阳性乳腺癌大鼠	升高放线菌门、芽孢杆菌纲相对丰度,降低普雷沃菌属、杜波西菌属相对丰度	增加大鼠体质量,减少肿瘤质量,降低葡萄糖转运蛋白表达	[57]
仙苓莲夏方	3.3 g/kg	三 阴 性 乳 腺 癌小鼠	升高另枝菌属、理研菌科相对丰度,降低坦纳菌科相对丰度	提高骨髓造血功能,降低肿瘤体积及全身炎症反应	[58]

3 结语与展望

虽然肠道菌群与乳腺癌之间的互作关系还有很多亟待深入阐明,但肠道菌群失调已被确定为是乳腺癌发生、发展和转移的关键因素。肠道菌群失调通过多重机制驱动乳腺癌进展,可调控雌激素代谢,促进雌激素依赖性肿瘤增殖;调节免疫微环境及慢性炎症状态,构建促肿瘤微环境。基于“整体观”与“辨证论治”原则,中药在乳腺癌防治中展现出多靶点、多层次的整合调节特性。本文发现,中药活性成分及复方调控肠道菌群及其代谢物在改善乳腺癌治疗结果与提升患者生活质量方面具有独特优势,为此领域提供了创新性治疗策略。

然而,现有研究仍存在显著不足。第一,肠道菌群对乳腺癌的治疗反应和预防特性的研究仍处于早期阶段,其确切机制尚不完全清楚。第二,虽然动物模型提供了有价值的研究,但人类肠道菌群要复杂得多,由独特的饮食、环境和生理因素塑造,这些因素可能会限制动物研究发现的直接适用性,导致结果临床转化率低;许多动物研究侧重于短期结果,因此肠道菌群对治疗效果和不良反应的长期影响在很大程度上是未知的。第三,临床研究样本量小且设计单一,如四君子汤加减的临床研究仅纳入 150 例患者,缺乏多中心、大样本验证。第四,中药复方配伍规律与菌群互作的研究及中医证候与菌群特征的系统关联研究仍存在重大空白,且中药复方长期干预可能引致菌群结构失衡,相关研究的空缺直接影响临床用药安全性。

针对上述问题,未来研究可从以下方面深化。第一,运用基因组学、代谢组学及人工智能等前沿技术深入探究肠道菌群对乳腺癌的影响机制及互作关系,重点阐明关键的微生物过程和重要的菌群物

种及代谢物。第二,未来应优先考虑对乳腺癌患者进行更大规模的纵向研究,以监测治疗期间的肠道菌群变化,并阐明肠道菌群影响乳腺癌和治疗反应的具体机制。第三,积极开展多中心、大样本、菌群分型指导的精准临床试验,帮助制定个性化的治疗策略,以利用肠道菌群改善其治疗结果。第四,深入研究核心方剂的配伍规律,构建菌群-证型联合分层的多中心前瞻性大队列,通过基线宏基因组鉴定菌群特征谱,动态监测中药干预下的菌群演变,客观评估中药治疗的长期安全性、有效性,为临床用药提供更可靠的证据。

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] Terrisse S, Zitvogel L, Kroemer G. Impact of microbiota on breast cancer hormone therapy[J]. *Cell Stress*, 2023, 7(3): 12-19.

[3] Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, *et al.* Microbiome and breast cancer: new role for an ancient population[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 120.

[4] Han G J, Lee Y S, Jang H J, *et al.* Symptom management and quality of life of breast cancer patients using acupuncture-related therapies and herbal medicine: A scoping review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4683.

[5] Jaye K, Chang D, Li C G, *et al.* Gut metabolites and breast cancer: the continuum of dysbiosis, breast cancer risk, and potential breast cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9490.

[6] Zheng D P, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 492-506.

[7]

Teng N M Y, Price C A, McKee A M, *et al.* Exploring the impact of gut microbiota and diet on breast cancer risk and progression[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(3): 494-504.

[8]

Sampsel K, Hao D, Reimer R A. The gut microbiota: a potential gateway to improved health outcomes in breast cancer treatment and survivorship[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9239.

[9]

Muccee F, Ghazanfar S, Ajmal W, *et al.* *In-silico* characterization of estrogen reactivating β -glucuronidase enzyme in GIT associated microbiota of normal human and breast cancer patients[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9): 1545.

[10]

Laborda-illanes A, Sanchez-alcoholado L, Dominguez-recio M E, *et al.* Breast and gut microbiota action mechanisms in breast cancer pathogenesis and treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2465.

[11]

Nunnery S E, Mayer I A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer[J]. *Drugs*, 2020, 80(16): 1685-1697.

[12]

Sui Y, Wu J M, Chen J P. The role of gut microbial β -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 631552.

[13]

Song X L, Wei C R, Li X Q. The relationship between microbial community and breast cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 849022.

[14]

Wu R R, Yu I, Tokumaru Y, *et al.* Elevated bile acid metabolism and microbiome are associated with suppressed cell proliferation and better survival in breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(11): 5271-5278.

[15]

Liu X F, Shao J H, Liao Y T, *et al.* Regulation of short-chain fatty acids in the immune system[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186892.

[16]

Shrode R L, Knobbe J E, Cady N, *et al.* Breast cancer patients from the midwest region of the United States have reduced levels of short-chain fatty acid-producing gut bacteria[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 526.

[17]

Xue K Y, Li J W, Huang R J. The immunoregulatory role of gut microbiota in the incidence, progression, and therapy of breast cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1411249.

[18]

Danforth D N. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3918.

[19]

Priya P, Kumar A, Ghosh A K, *et al.* Unveiling the effect of inflammatory cytokines TNF- α , IL-6, and IL-1 β in breast cancer prevalence and progression[J]. *Chem Biol Lett*, 2025, 12(1): 1254.

[20]

Gago-Dominguez M, Matabuena M, Redondo C M, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: analysis by subtype and potential interactions[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13203.

[21]

Lakritz J R, Poutahidis T, Mirabal S, *et al.* Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 9387.

[22]

Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, *et al.* Secretory IgA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9254.

[23]

Chen J W, Liu X Y, Zou Y, *et al.* A high-fat diet promotes cancer progression by inducing gut microbiota-mediated leucine production and PMN-MDSC differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(20): e2306776121.

[24]

Xiao Y J, Xia J J, Li L P, *et al.* Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 16.

[25]

Shively C A, Register T C, Appt S E, *et al.* Consumption of Mediterranean versus Western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(1): 47-56.

[26]

Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, *et al.* Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial[J]. *Nutrition*, 2020, 74: 110749.

[27]

Altinok Dindar D, Chun B, Palma A, *et al.* Association between gut microbiota and breast cancer: diet as a potential modulating factor[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4628.

[28]

Sun H Y, Chen Y H, Cheng M, *et al.* The modulatory effect of polyphenols from green tea, oolong tea and black tea on human intestinal microbiota *in vitro*[J]. *J Food Sci Technol*, 2018, 55(1): 399-407.

[29]

Toi M, Hirota S, Tomotaki A, *et al.* Probiotic beverage with soy isoflavone consumption for breast cancer prevention: a case-control study[J]. *Curr Nutr Food Sci*, 2013, 9(3): 194-200.

[30]

Pan Y, Shao D, Zhao Y W, *et al.* Berberine reverses hypoxia-induced chemoresistance in breast cancer through the inhibition of AMPK-HIF-1 α [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(6): 794-803.

[31]

Sun Y, Zhou Q Q, Chen F, *et al.* Berberine inhibits breast carcinoma proliferation and metastasis under hypoxic microenvironment involving gut microbiota and endogenous metabolites[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193: 106817.

[32]

Cazzaniga M, Zonzini G B, Di P F, *et al.* Gut microbiota, metabolic disorders and breast cancer: could berberine turn out to be a transversal nutraceutical tool? A narrative analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12538.

[33]

Vesaghhamedani S, Kiapey S S M, Shabgah A G, *et al.* From traditional medicine to modern oncology: Scutellarin, a promising natural compound in cancer treatment[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023, 180: 19-27.

[34]

Ju S H, Tan L R, Liu P W, *et al.* Scutellarin regulates osteoarthritis *in vitro* by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 83.

[35]

田冲冲, 张琦, 陈延绅. 基于肠道微生态探讨灯盏花乙素对乳腺癌小鼠的化疗增敏作用及其机制[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(12): 1374-1381; 1387.

[36]

Bhat S S, Prasad S K, Shivamallu C, *et al.* Genistein: a potent anti-breast cancer agent[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021,

43(3): 1502-1517.

[37] Andrade F O, Liu F, Zhang X Y, *et al.* Genistein reduces the risk of local mammary cancer recurrence and ameliorates alterations in the gut microbiota in the offspring of obese dams[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 201.

[38] Chu Y, Zhang W T, Kanimozhi G, *et al.* Ginsenoside Rg1 induces apoptotic cell death in triple-negative breast cancer cell lines and prevents carcinogen-induced breast tumorigenesis in Sprague Dawley rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8886955.

[39] 郑艳艳, 傅月朦, 郭晶晶, 等. 人参皂苷、人参多糖及两者联用抗乳腺癌的作用机制研究[J]. *中成药*, 2025, 47(10): 3422-3429.

[40] Guo M K, Shao S, Wang D D, *et al.* Recent progress in polysaccharides from *Panax ginseng* CA Meyer[J]. *Food Funct*, 2021, 12(2): 494-518.

[41] Tang Y P, Pu Q Y, Zhao Q L, *et al.* Effects of fucoidan isolated from *Laminaria japonica* on immune response and gut microbiota in cyclophosphamide-treated mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 916618.

[42] Li H, Dong T Y, Tao M, *et al.* Fucoidan enhances the anti-tumor effect of anti-PD-1 immunotherapy by regulating gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2024, 15(7): 3463-3478.

[43] Wang M, Yu F. Research progress on the anticancer activities and mechanisms of polysaccharides from *Ganoderma*[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 891171.

[44] 莫文菊, 黄孝闻, 叶魏武, 等. 去壁灵芝孢子粉改善乳腺癌患者辅助化疗期间癌因性疲乏研究[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(14): 1921-1928.

[45] Su J Y, Su L, Li D, *et al.* Antitumor activity of extract from the sporoderm-breaking spore of *Ganoderma lucidum*: restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1765.

[46] Su J Y, Li D, Chen Q J, *et al.* Anti-breast cancer enhancement of a polysaccharide from spore of *Ganoderma lucidum* with paclitaxel: suppression on tumor metabolism with gut microbiota resha[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3099.

[47] Mueed A, Shibli S, Jahangir M, *et al.* A comprehensive review of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.): health-affecting compounds, mechanism of toxicity, detoxification, anticancer and potential risk[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(32): 11081-11104.

[48] Wu D N, Thompson L U, Comelli E M. Cecal microbiota and mammary gland microRNA signatures are related and modifiable by dietary flaxseed with implications for breast cancer risk[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0229023.

[49] Wu H, Liu J, Zhang X H, *et al.* The combination of flaxseed lignans and PD-1/PD-L1 inhibitor inhibits breast cancer growth *via* modulating gut microbiome and host immunity[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 80: 101222.

[50] Das R, Lami M S, Chakraborty A J, *et al.* *Ginkgo biloba*: A treasure of functional phytochemicals with multimedicinal applications[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8288818.

[51] Kim J K, Choi M S, Kim J Y, *et al.* Ginkgo biloba leaf extract suppresses intestinal human breast cancer resistance protein expression in mice: Correlation with gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111712.

[52] Jiang Y, Fan L P. The effect of *Poria cocos* ethanol extract on the intestinal barrier function and intestinal microbiota in mice with breast cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113456.

[53] Zeng X C, Guo F, Ouyang D D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin[J]. *Fitoterapia*, 2020, 140: 104443.

[54] Shao M, Kuang Z Y, Wang W L, *et al.* Aucubin exerts anticancer activity in breast cancer and regulates intestinal microbiota[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4534411.

[55] 王晓霞, 侯 浩, 李 政. 四君子汤加减对乳腺癌术后化疗患者肠道菌群及细胞免疫功能的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(12): 1424-1428; 1433.

[56] Kan L L Y, Chan B C L, Yue G G L, *et al.* Immunoregulatory and anti-cancer activities of combination treatment of novel four-herb formula and doxorubicin in 4T1-breast cancer bearing mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(4): 311-321.

[57] 胡文秀, 王馨楠, 刘祯宏, 等. 越鞠丸干预 DMBA 诱导乳腺癌模型大鼠的效应及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(2): 431-442.

[58] 杨小娟, 谢 颖, 杨 瑞, 等. 仙苓莲夏方对三阴性乳腺癌小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5441-5446.