

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.014

菌群的黏膜免疫调控与恶性肿瘤防治

Microflora regulating mucosal immune in the prevention and treatment of malignant tumor

姚望 综述; 李和根, 田建辉 审阅(上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科, 上海 200032)

[摘要] 黏膜免疫紊乱促进恶性肿瘤发病的作用日益得到重视。菌群,尤其是肠道菌群,可通过局部效应和“肠肺轴”、“脑肠轴”等远端效应调控黏膜免疫,在恶性肿瘤预防及免疫治疗中发挥重要作用。维护机体菌群和黏膜免疫的平衡有望突破恶性肿瘤整体疗效提高的瓶颈,促进恶性肿瘤整体防控效率的提高。本文对菌群与黏膜免疫的关系及其在防治恶性肿瘤中的近期研究进展加以综述。

[关键词] 肠道菌群;黏膜免疫;恶性肿瘤;预防;治疗

[中图分类号] R392.1;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0306-05

人类的微生物区系由细菌和居住在上皮屏障表面的其他微生物,包括真菌、原生动物和病毒等组成^[1]。肠道菌群对人类微生物区系的贡献最大,由大约 3×10^{13} 个细菌组成,大部分与宿主处于共生关系^[2]。大量研究^[3-4]表明菌群不仅参与了肿瘤的发生,它还可以调节化疗药物的活性、疗效和毒性,以及靶向治疗的效果。越来越多的数据也表明,肠道微生物的组成可能影响癌症免疫治疗的疗效和毒性^[5-7]。因此,通过抗生素、益生菌或粪移植来操纵肠道菌群,以提高抗癌药物的疗效和减轻其毒性,一直是人们研究的目标。

然而菌群并不独立于身体存在,它的功能不仅直接对机体产生影响,还通过与之密切相关的黏膜免疫间接调节机体内环境的稳定^[8]。而广泛分布于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道黏膜等的黏膜免疫系统,通过与菌群等直接接触,也成为了机体免疫的第一道防线。通过调节菌群实现的恶性肿瘤防治亦离不开黏膜免疫的参与,而维护黏膜免疫与菌群的平衡可能是促进肿瘤防治效果提高的关键。

1 黏膜免疫与肿瘤的关系

过去黏膜免疫往往被认为与炎症更为相关,但最新的研究已经开始认识到黏膜免疫在肿瘤的发展和治疗中都具有举足轻重的地位。其中的黏膜相关不变T细胞(mucosal associated invariant T cells, MAIT)通过主要组织相容性复合体I类相关蛋白1(major histocompatibility complex class I related protein 1, MR1)产生抑制T细胞、NK细胞效应功能,发挥促肿瘤进展的作用^[9]。先天淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)能通过刺激Treg建立免疫抑制的肿瘤微环境,并能激活细胞因子白介素(interleukin,

IL)-33在结直肠癌发病中介导宿主抗肿瘤免疫、血管生成和基质重塑^[10]。宫颈癌常用的人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗研究则发现,直接靶向黏膜免疫会导致趋化因子CXCL9⁺、CXCL10⁺、CXCR3⁺的CD8⁺T细胞水平明显升高,促进效应T细胞向肿瘤内募集,能较传统给药方法发挥更强的抗肿瘤疗效^[11]。

2 菌群与黏膜免疫的相互作用

菌群是栖息在黏膜表面的微生物中重要的组成部分,黏膜免疫和菌群之间的关系对于机体免疫稳态的建立和维持至关重要。菌群本身和其衍生的代谢产物能够启动免疫信号通路和转录因子,诱导广泛的特异性免疫^[12-13]。研究发现,剖宫产会影响婴幼儿微生物群发育,并由此导致了Th1相关趋化因子水平降低,影响Th1/Th2平衡,与过敏性疾病的发生相关^[14];而益生菌治疗则能通过恢复这一平衡达到治疗这些过敏反应的作用^[15-16]。

同时黏膜免疫也能调节菌群中菌落组成和功能^[17]。特别是在生命早期,来自母乳的免疫反应消除并防止病原菌在新生儿肠道内的定植,改变了菌群的多样性^[18-19]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81774166, No. 81973517);上海市临床重点专科项目(No. shslczdzk03701)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81774166, No. 81973517), and the Shanghai Key Clinical Specialty Construction Programe (No. shslczdzk03701)

[作者简介] 姚望(1993-),男,硕士生,主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究,E-mail:524394618@qq.com

[通信作者] 田建辉(Tian Jianhui, corresponding author),博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事恶性肿瘤的中医药综合防治研究,E-mail:tjhhawk@shutcm.edu.cn/tjhhawk@163.com

2.1 菌群变化触发黏膜免疫应答导致自身免疫疾病发生但亦有抗病抗癌作用

菌群通过与表达模式识别受体的免疫细胞相互作用来触发局部免疫反应^[20]。炎症性肠病是菌群丰度变化产生的常见致病结果, 尽管有些研究认为炎症性肠病是由于菌群多样性减少而产生的^[21], 而在对克罗恩病的研究中却显示出了相反的结果^[22]。但各类研究一致地认为菌群变化而导致的黏膜免疫变化是疾病发生的关键。有趣的是, 部分菌群引起的免疫应答也能达到治病的目的。研究^[23]显示, 肠道中的双歧杆菌增强了树突状细胞功能, 介导了CD8⁺T细胞杀伤作用的增强和在肿瘤微环境中的积累, 提高免疫治疗疗效, 达到杀伤肿瘤的效果。

2.2 菌群变化抑制免疫应答对恶性肿瘤产生影响

菌群对于免疫的调节并不是单向的, 在大肠癌的肿瘤微环境中, 部分菌群Treg的增加和M1型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的减少, 可抑制肿瘤的免疫应答^[24]。肿瘤微环境中的菌群的负荷增加, 还会促进CD8⁺T细胞的衰竭以及DC的过度活化, 促进了小鼠结肠癌的发生^[25]。另一项小型横断面研究^[26]显示, 梭杆菌引起了IL-4和转化生长因子 β 1的高表达, 导致了宫颈癌微环境的免疫抑制进程。更多的研究^[27-28]则显示, 菌群失调在抑制免疫以致肿瘤进展的过程中功不可没, 但引起变化的具体菌种尚不明确。与此同时, 菌群也受到肿瘤微环境的调控。在非小细胞肺癌、肝癌、结直肠癌中, 肿瘤导致的肠道菌群变化都与患者的预后有着显著的相关性^[29-31]。其具体机制仍有待进一步研究。

3 菌群与黏膜免疫的远端作用

菌群不仅对所处区域周围产生影响, 也会对远端菌群及免疫应答产生作用。例如口腔细菌引起的肠道营养不良会导致Th17细胞和粪便IgA水平降低, 以及M1/M2巨噬细胞比例增加, 从而促进慢性炎症^[32]。

在远端作用中, 肠道微生物区系对肺部疾病的影响是研究的新兴热点, 被称为“肠肺轴”。研究^[33]已经证实肺部实际上并不是无菌的, 而是含有独特的微生物群落。且肺部微生物区系的生态稳定性决定了在急性和慢性肺部疾病期间会发生变化, 如慢性阻塞性肺病和肺癌^[33-34]。此外, 类似于癌症这样的慢性肺部疾病, 通常与胃肠道疾病一起发生^[35]。这就证实了肠道菌群对于肺部疾病的作用, 但其机制仍不明确。目前主要的理论研究分为两种, 一种理论认为, 在肠黏膜下层或肠系膜淋巴结中的巨噬细胞和其他免疫细胞中含有大量移位的细菌。存活的细菌、细胞壁碎片或死亡细菌的蛋白质部分随肠道产

生的细胞因子和趋化因子逃逸, 沿着肠系膜淋巴系统到达乳糜池, 随后进入体循环, 最终进入肺循环后可能导致DC和巨噬细胞的激活, 以及T细胞的启动和分化^[36]。另一种理论认为, 肠道菌群通过抗原提呈激活幼稚B和T细胞, 炎症状态的传播导致DC迁移到局部淋巴结并导致T细胞的启动和分化, 随后T细胞迁出肠道相关淋巴组织, 到达黏膜和外周的非黏膜组织, 包括支气管上皮, 从而增强免疫反应^[37], 并提高对肺部病原体的免疫反应^[38]。

与此类似的“脑肠轴”也是肠道菌群的研究热点。肠神经系统在调节抗菌蛋白反应中起到重要作用。神经源性IL-18信号控制着肠道的免疫反应, 并对黏膜屏障和侵袭性细菌杀灭有深远的影响^[39]。心理压力可以通过诱导导致肠道微生物营养不良的有害细菌数量增加, 引起M1/M2极化, 从而促进炎症^[40]。在阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)的进展过程中, 肠道菌群的组成改变导致苯丙氨酸和异亮氨酸的积聚, 刺激了促炎T辅助细胞1(Th1)的分化和增殖, 引起M1小胶质细胞活化, 导致AD相关的神经炎症^[41]。最新研究^[42]还发现, 肠道微生物区系枯竭导致神经转录因子cFos的表达增加, 而对无菌小鼠使用产生短链脂肪酸的细菌定植后会抑制肠道交感神经节中的cFos表达, 明确了肠道微生物区系对外源性交感神经激活的调控机制, 并揭示了“脑肠轴”的存在。

4 药物对菌群和免疫产生的影响

菌群对免疫治疗药物的影响, 被认为是突破现有免疫治疗瓶颈的关键; 不仅如此, 菌群自身多样性也受到各类药物或药物代谢产物调控, 并对疾病的治疗产生正向或负向的作用。因此, 通过抗生素、益生菌或粪移植等手段来操纵肠道菌群, 以达到抗病目的已成为进一步菌群研究的重点。

4.1 抗生素暴露

抗生素对于菌群的影响至今仍存在较大争议, 特别是在肿瘤治疗方面。研究认为长期接触抗生素会改变肠道微生物区系的组成和多样性^[43-44], 会增加患大肠癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌和前列腺癌的风险^[45-47]。但还有研究^[48]显示, 口服甲硝唑可以减少携带结肠癌移植瘤小鼠的梭菌载量和结直肠肿瘤生长。更有研究^[49]显示, 抗生素暴露导致的肠道微生物组的缺失能显著降低肿瘤负担, 但在缺乏成熟T和B细胞的Rag1基因敲除小鼠中, 这种肠道微生物群的枯竭并没有减慢肿瘤的生长。此外, 抗生素的使用可以清除生物膜和消除微生物硫化物, 从而保护结肠黏膜屏障, 防止上皮过度增生^[50]。还有一些研究^[51]表明, 接触抗生素鸡尾酒会

耗尽肠道微生物区系,从而阻止肠道肿瘤的发生。研究结论的不同可能与抗生素暴露的时间和剂量有关,这仍需要进一步的研究来阐明抗生素暴露对癌症患者预后的影响及其潜在机制。

4.2 免疫治疗和其他药物调节菌群黏膜免疫的抗癌

对于肿瘤免疫治疗而言,研究观察到共生微生物组成和临床反应之间存在显著的相关性。PD-L1 治疗有效的患者显示出了包括长双歧杆菌、柯林塞氏菌和屎肠球菌的丰度上升。用治疗有效患者的粪便进行粪移植,可以使得无菌小鼠肿瘤改善,并增强 T 细胞反应,提高抗 PD-L1 治疗的效果^[7]。同样对于抗 CTLA-4 治疗,使用脆弱类杆菌、洋葱伯氏杆菌或洋葱伯克霍尔德氏菌联合抗生素口服后,能通过诱导淋巴结中 IL-12 依赖的 Th1 免疫反应,促进肿瘤内 DC 的成熟,恢复了抗 CTLA-4 的抗癌反应^[52]。

其他药物的使用也同样受到肠道菌群的影响。有证据表明二甲双胍通过增加了健康人和 2 型糖尿病患者体内产生短链脂肪酸的微生物的丰度,达到了维持结肠细胞新陈代谢和肠道微生物群落平衡的目的;其改变肠道细菌组成及对单链脂肪酸的产生的影响,与肠道菌群抗结直肠癌的机制是一致的^[53]。另有研究发现植物乳杆菌 YYC-3 菌株通过调节免疫系统和下调炎症细胞因子 IL-6、IL-17F 和 IL22 的表达,同时减少炎症细胞的浸润,抑制 NF- κ B 和 Wnt 信号通路的激活,达到抑制结肠癌发生的作用^[54]。

对于传统医学药物,菌群的研究是揭示其理论内涵和推动传统医学现代化发展的重要平台。研究^[55]发现,中药复方薏苡附子败酱散通过调节肠道中的脆弱类杆菌等菌群,减少了小鼠肠淋巴结和肠系膜淋巴结中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的积聚,可作为治疗结直肠癌的一种新的潜在的药物治疗。中药黄蜀葵花总黄酮通过重塑肠道微生物群落失调来抑制 M1/M2 极化导致的炎症,从而发挥其肾脏保护作用^[56]。

5 展望

共生菌群和机体免疫关系的研究仍然在不断推进,学者们越来越意识到菌群和黏膜免疫的平衡在维持健康和防治恶性肿瘤中的重要性,并提出了调控菌群能增强黏膜免疫,从而产生治病防病作用的理念^[57]。

但对于这个庞大的“第二基因组”,研究才刚刚起步。目前微生物研究所面临的瓶颈与挑战是确定导致影响癌症表型的单个微生物物种并揭示其潜在的机制,这对基于微生物区系的疗法的发展至关重要^[58]。最新的研究^[59]通过对无菌小鼠使用单一菌种定植,已经确认了假长双歧杆菌、约氏乳杆菌和赭乳杆菌等三种菌可以提高 CTLA-4 抗体的疗效,虽

然其具体机制仍不十分明确,但这对于单个微生物物种的研究已经跨出了一大步。

另一个重要的挑战是从小鼠实验模型到人类的转换。人源共生微生物的体外筛选方法是将小鼠数据转化为人类应用的关键^[60]。此外,对野生小鼠进行的研究表明,其免疫表型更接近人类情况。野生小鼠具有野生微生物区系,其多样性远远高于标准 SPF 实验室小鼠,这些野生小鼠的疾病表型和治疗方法能更好地反映微生物对肠道免疫反应和治疗的调节作用^[61]。因此,虽然无菌和 SPF 小鼠模型对于确定分子疾病机制以及特定的微生物物种和特定疾病模型中涉及的代谢物是必不可少的,但野生小鼠模型可能是将这些研究结果转化为更接近人类机体的更理想的体内研究模型。

目前对菌群、免疫和肿瘤三者的关系及相关机制的认识还处于初级阶段,有待进一步阐明。未来通过饮食、药物、益生菌和粪移植等手段对肠道微生物区系的修饰和改善,以及对菌群和黏膜免疫平衡的深入研究,必将对肿瘤防治工作产生巨大的推动,该领域有望成为引领肿瘤研究重要发展方向之一。

[参考文献]

- [1] COSTELLO E K, STAGAMAN K, DETHLEFSEN L, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1255-1262. DOI: 10.1126/science.1224203.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J/OL]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>. DOI:10.1371/journal.pbio.1002533.
- [3] GONZALEZ-MERCADO V J, HENDERSON W A, SARKAR A, et al. Changes in gut microbiome associated with co-occurring symptoms development during chemo-radiation for rectal cancer: a proof of concept study[J]. *Biol Res Nurs*, 2021, 23(1):31-41. DOI: 10.1177/1099800420942830.
- [4] PICO-MONLLOR J A and MINGOT-ASCENCAO J M. Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients. a systematic review[J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2322[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835542/>. DOI:10.3390/nu11102322.
- [5] YAN X, ZHANG S, DENG Y, et al. Prognostic factors for checkpoint inhibitor based immunotherapy: an update with new evidences[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1): 1050[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159743/>. DOI: 10.3389/fphar.2018.01050.
- [6] WANG Y, MA R, LIU F, et al. Modulation of gut microbiota: a novel paradigm of enhancing the efficacy of programmed death-1 and programmed death ligand-1 blockade therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 374[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845387/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00374.

- [7] MATSON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108. DOI:10.1126/science.aao3290.
- [8] GUZMAN-BAUTISTA E R, SUZUKI K, ASAMI S, et al. Bacteria-immune cells dialog and the homeostasis of the systems[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 66(1): 82-89. DOI:10.1016/j.coi.2020.05.010.
- [9] YAN J, ALLEN S, MCDONALD E, et al. MAIT cells promote tumor initiation, growth, and metastases via tumor MR1[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 124-141. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0569.
- [10] WU J, LV X, ZHU S, et al. Critical roles of balanced innate lymphoid cell subsets in intestinal homeostasis, chronic inflammation, and cancer[J/OL]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1325181 [2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875018/>. DOI:10.1155/2019/1325181.
- [11] LI S, ZHU W, YE C, et al. Local mucosal immunization of self-assembled nanofibers elicits robust antitumor effects in an orthotopic model of mouse genital tumors[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(5): 3076-3089. DOI:10.1039/c9nr10334a.
- [12] ESTERHAZY D, CANESSO M C C, MESIN L, et al. Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses[J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 126-130. DOI:10.1038/s41586-019-1125-3.
- [13] MASLOWSKI K M. Metabolism at the centre of the host-microbe relationship[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(2): 193-204. DOI: 10.1111/cei.13329.
- [14] LIU J, TU C, YU J, et al. Maternal microbiome regulation prevents early allergic airway diseases in mouse offspring[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(8): 962-973. DOI:10.1111/pai.13315.
- [15] JAKOBSSON H E, ABRAHAMSSON T R, JENMALM M C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
- [16] ESLAMI M, BAHAR A, KEIKHA M, et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(6): 771-788. DOI: 10.1016/j.aller.2020.04.005.
- [17] FULDE M, SOMMER F, CHASSAING B, et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition[J]. *Nature*, 2018, 560(7719): 489-493. DOI: 10.1038/s41586-018-0395-5.
- [18] GOPALAKRISHNA K P, MACADANGDANG B R, ROGERS M B, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1110-1115. DOI:10.1038/s41591-019-0480-9.
- [19] CABALLERO-FLORES G, SAKAMOTO K, ZENG M Y, et al. Maternal immunization confers protection to the offspring against an attaching and effacing pathogen through delivery of IgG in breast milk[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(2): 313-323 e4. DOI: 10.1016/j.chom.2018.12.015.
- [20] TAKEDA K, KAISHO T, AKIRA S. Toll-like receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21(1): 335-376. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126.
- [21] KOSTIC A D, XAVIER R J, GEVERS D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1489-1499. DOI:10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- [22] DICKSVED J, HALFVARSON J, ROSENQUIST M, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease[J]. *ISME J*, 2008, 2(7): 716-727. DOI: 10.1038/ismej.2008.37.
- [23] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI: 10.1126/science.aac4255.
- [24] KIKUCHI T, MIMURA K, ASHIZAWA M, et al. Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(1): 23-32. DOI:10.1007/s00262-019-02433-6.
- [25] LAVOIE S, CHUN E, BAE S, et al. Expression of free fatty acid receptor 2 by dendritic cells prevents their expression of interleukin 27 and is required for maintenance of mucosal barrier and immune response against colorectal tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1359-1372 e9. DOI:10.1053/j.gastro.2019.12.027.
- [26] AUDIRAC-CHALIFOUR A, TORRES-POVEDA K, BAHENAROMAN M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153274[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846060/>. DOI:10.1371/journal.pone.0153274.
- [27] LIU X, CHENG Y, SHAO L, et al. Alterations of the predominant fecal microbiota and disruption of the gut mucosal barrier in patients with early-stage colorectal cancer[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020, 2948282[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114766/>. DOI:10.1155/2020/2948282.
- [28] ZHOU J, BOUTROS M. JNK-dependent intestinal barrier failure disrupts host-microbe homeostasis during tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(17): 9401-9412. DOI: 10.1073/pnas.1913976117.
- [29] VERNOCCHI P, GILI T, CONTE F, et al. Network analysis of gut microbiome and metabolome to discover microbiota-linked biomarkers in patients affected by non-small cell lung cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8730[2020-12-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7699235/>. DOI:10.3390/ijms21228730.
- [30] HUANG H, REN Z, GAO X, et al. Integrated analysis of microbiome and host transcriptome reveals correlations between gut microbiota and clinical outcomes in HBV-related hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 102[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682083/>. DOI: 10.1186/s13073-020-00796-5.
- [31] WANG Y, ZHANG C, HOU S, et al. Analyses of potential driver and passenger bacteria in human colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 2020(12):11553-11561. DOI:10.2147/CMAR.S275316.
- [32] KOBAYASHI R, OGAWA Y, HASHIZUME-TAKIZAWA T, et al. Oral bacteria affect the gut microbiome and intestinal immunity[J/OL]. *Pathog Dis*, 2020, 78(3) :ftaa024[2020-10-20]. <https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1093/femspd/ftaa024>. DOI:10.1093/femspd/ftaa024.
- [33] HILTY M, BURKE C, PEDRO H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8578[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC2798952/. DOI:10.1371/journal.pone.0008578.
- [34] SZE M A, DIMITRIU P A, HAYASHI S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1073-1080. DOI:10.1164/rccm.201111-2075OC.
- [35] WANG H, LIU J S, PENG S H, et al. Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40): 6794-6804. DOI:10.3748/wjg.v19.i40.6794.
- [36] SAMUELSON D R, WELSH D A and SHELLITO J E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1085[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595839/>. DOI:10.3389/fmicb.2015.01085.
- [37] HUFFNAGLE G B. The microbiota and allergies/asthma[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(5): e1000549[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877736/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1000549.
- [38] CLARKE T B, DAVIS K M, LYSENKO E S, et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity[J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 228-231. DOI:10.1038/nm.2087.
- [39] JARRET A, JACKSON R, DUIZER C, et al. Enteric nervous system-derived IL-18 orchestrates mucosal barrier immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(4): 813-814. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.004.
- [40] WANG S L, SHAO B Z, ZHAO S B, et al. Intestinal autophagy links psychosocial stress with gut microbiota to promote inflammatory bowel disease[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 391[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766473/>. DOI:10.1038/s41419-019-1634-x.
- [41] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803. DOI:10.1038/s41422-019-0216-x.
- [42] MULLER P A, SCHNEEBERGER M, MATHEIS F, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 441-446. DOI:10.1038/s41586-020-2474-7.
- [43] IANIRO G, TILG H, GASBARRINI A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1906-1915. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312297.
- [44] DIK V K, VAN OIJEN M G, SMEETS H M, et al. Frequent use of antibiotics is associated with colorectal cancer risk: results of a nested case-control study[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(1): 255-264. DOI:10.1007/s10620-015-3828-0.
- [45] CAO Y, WU K, MEHTA R, et al. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 672-678. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313413.
- [46] BOURSI B, HAYNES K, MAMTANI R, et al. Impact of antibiotic exposure on the risk of colorectal cancer[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(5): 534-542. DOI:10.1002/pds.3765.
- [47] KAUR K, SAXENA A, DEBNATH I, et al. Antibiotic-mediated bacteriome depletion in Apc(Min/+) mice is associated with reduction in mucus-producing goblet cells and increased colorectal cancer progression[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5): 2003-2012. DOI:10.1002/cam4.1460.
- [48] BULLMAN S, PEDAMALLU C S, SICINSKA E, et al. Analysis of fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1443-1448. DOI:10.1126/science.aal5240.
- [49] SETHI V, KURTOM S, TARIQUE M, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 33-37 e6. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.001.
- [50] JOHNSON C H, DEJEA C M, EDLER D, et al. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(6): 891-897. DOI:10.1016/j.cmet.2015.04.011.
- [51] CAO H, XU M, DONG W, et al. Secondary bile acid-induced dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2545-2556. DOI:10.1002/ijc.30643.
- [52] VETIZOU M, PITT J M, DAILLIERE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084. DOI:10.1126/science.aad1329.
- [53] JONES G R, MOLLOY M P. Metformin, microbiome and protection against colorectal cancer[J/OL]. *Dig Dis Sci*, 2020: 1-6 [2020-10-20]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-020-06390-4>. DOI:10.1007/s10620-020-06390-4.
- [54] YUE Y, YE K, LU J, et al. Probiotic strain lactobacillus plantarum YYC-3 prevents colon cancer in mice by regulating the tumour microenvironment[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110159 [2020-10-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322\(20\)30351-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322(20)30351-6). DOI:10.1016/j.biopha.2020.110159.
- [55] SUI H, ZHANG L, GU K, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in Apc(Min/+) mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 113[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367414/>. DOI:10.1186/s12964-020-00596-9.
- [56] TU Y, FANG Q J, SUN W, et al. Total flavones of abelmoschus manihot remodels gut microbiota and inhibits microinflammation in chronic renal failure progression by targeting autophagy-mediated macrophage polarization[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 566611 [2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554637/>. DOI:10.3389/fphar.2020.566611.
- [57] SHENOY M K, KOCH M A. Nourishing the microbiota to promote mucosal immunity[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6): 849-851. DOI:10.1016/j.chom.2020.05.016.
- [58] ELINAV E, GARRETT W S, TRINCHIERI G, et al. The cancer microbiome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 371-376. DOI:10.1038/s41568-019-0155-3.
- [59] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489. DOI:10.1126/science.abc3421.
- [60] BEURA L K, HAMILTON S E, BI K, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice [J]. *Nature*, 2016, 532(7600): 512-516. DOI:10.1038/nature17655.
- [61] ROSSHART S P, HERZ J, VASSALLO B G, et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses[J]. *Science*, 2019, 365(6452): eaaw4361[2020-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377314/>. DOI:10.1126/science.aaw4361.

[收稿日期] 2020-10-11

[修回日期] 2021-01-25

[本文编辑] 沈志超