

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.002

· 专家论坛 ·

## 基于肠道微生物的肿瘤发生机制及其治疗策略

郑开文, 崔久嵬, 李薇(吉林大学 第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130012)



**李薇** 教授、博士生导师, 现任吉林大学肿瘤学系主任、吉林大学第一医院肿瘤中心主任。兼任吉林省健康管理学会临床肿瘤专业委员会主任委员、吉林省老年肿瘤专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会副主任委员及肿瘤药物临床研究专业委员会委员、中国医师协会肠外与肠内营养专业委员会副主任委员及MDT专业委员会委员、中国临床肿瘤学会理事等。作为项目负责人承担国家自然科学基金4项、国家重点研发计划子课题1项、卫生部临床重点学科项目2项、吉林省重大科技攻关项目1项, 以及其他省部级课题20余项。以第一或通信作者身份发表SCI文章70余篇, 累计影响因子达232.371。担任《肿瘤代谢与营养电子杂志》第二主编、*J Nutr Oncol* 副主编和国家临床医学五年制规划教材《肿瘤学概论》副主编等。先后获得吉林省拔尖创新人才、长春市突出贡献专家、“宝钢”优秀教师奖等。



**崔久嵬** 教授、博士生导师, 现任吉林大学第一医院肿瘤科主任。兼任中国抗癌协会第一届青年医师理事会副理事长, 中国临床肿瘤学会(CSCO)理事, 中国研究型医院生物治疗委员会副主任委员、分子诊断委员会副主任委员, 中国抗癌协会营养与支持委员会肿瘤免疫营养学组组长, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常务委员等。以通信(含共同)作者身份在 *Genome Biol*、*Nucleic Acids Res*、*Genome Res*、*Blood*、*Leukemia*、*Clin Cancer Res* 等期刊发表学术论文50余篇, 编译肿瘤学专著6部, 获得国家专利授权3项。获2019年“中国肿瘤青年科学家奖”, 中国抗癌协会科技奖一等奖、吉林省科学技术奖一等奖、吉林省青年科技奖特别奖等荣誉。

**[摘要]** 肠道微生物是存在于人体内的庞大生态系统, 它与机体形成一个相互关联的共生体。近年来得益于分子生物技术的蓬勃发展, 肠道微生物组学研究表明, 肠道微生物在很大程度上左右了肿瘤的发生与发展, 除了微生物本身的直接作用之外, 由它们引起的宿主炎症免疫系统、代谢功能方面的改变也间接发挥了重要作用, 而这些变化对于后续抗肿瘤治疗也产生一定影响。基于肠道微生物的重要作用, 在此基础上开发出来的微生态制剂在抗肿瘤治疗中的临床应用价值也逐渐显现, 可为今后的抗肿瘤治疗提供辅助作用。本文从肠道微生物的地位、肠道微生物影响肿瘤发展的机制和对抗肿瘤治疗的影响, 以及肠道微生物的临床应用等四个方面展开论述, 为基于肠道微生物的抗肿瘤制剂技术的研发和临床应用提供新的思路和启示。

**[关键词]** 肠道微生物; 肿瘤; 机制; 抗肿瘤治疗; 微生态制剂; 粪菌移植

**[中图分类号]** R730.54; R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0613-10

## Mechanisms of tumorigenesis and therapeutic strategies based on gut microorganisms

ZHENG Kaiwen, CUI Jiwei, LI Wei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, Jilin, China)

**[Abstract]** Gut microbiota, a vast ecosystem in the human body, form an interconnected coexisting relationship with the organism. Thanks to the flourishing development of molecular biotechnology, recent gut microbiomics studies have shown that to a large extent, gut microorganisms influence the occurrence and development of tumors. In addition to the direct role of the microorganisms themselves, they also play a significant part in causing changes in the host's inflammatory immune system and metabolic functions, and these changes also have a certain impact on the subsequent antitumor therapy. Due to the importance of gut microorganisms, the value of microecological agents developed on this basis for clinical application in tumor patients is becoming more and more apparent, and these microecological agents may be complementary to future antitumor therapy. In this paper, we demonstrate the role of gut microorganisms on malignant tumors from four aspects, including the status of gut microorganisms, the mechanism of gut

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(No.2016YFC1303804); 吉林省卫生技术创新项目(No.2017J064)

**[作者简介]** 郑开文(1995—), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: zhengkaiwen1995@163.com

**[通信作者]** 李薇, E-mail: liwei66@jlu.edu.cn; 崔久嵬, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

microorganism-related tumor development, the impact on antitumor therapy and the biotherapies based on gut microorganisms, and provide new ideas and insights for the development and application of subsequent clinical treatment models.

**[Key words]** gut microbiota/microorganisms; tumor; mechanism; antitumor therapy; microecological agent; fecal microbiota transplantation

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(7): 613-622. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.002]

恶性肿瘤是危害人类生命健康的主要疾病之一,严重增加了世界卫生经济负担。癌症的易感性是由基因和环境相互作用决定的,而很多肿瘤的发生源于病原微生物的感染,例如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)与原发性肝癌、幽门螺杆菌与胃癌、人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与宫颈癌均存在相关性,目前已知HBV在内的6种病毒导致世界上10%~15%的癌症<sup>[1]</sup>,预防和治疗病原微生物感染对肿瘤的发生与发展具有重要的意义<sup>[2]</sup>。*Science*杂志曾将肠道微生物与人类健康的关系列为世界研究热点,在此背景下,研究者们试图从微生物学的角度,进一步预防和治疗肿瘤。分子生物学的发展和应用于研究微生物对肿瘤的影响提供了基础,肠道微生物在恶性肿瘤的作用及机制正受到了广泛的关注。基于肠道微生物在肿瘤发生与发展中的作用及其机制的认识,有望提出肿瘤治疗的新思路进而提高肿瘤的治疗效果。

## 1 肠道微生物概述

肠道微生物指人体消化道中栖息的微生物的总称,包括细菌、病毒、真菌、古生菌以及原生生物等。肠道健康程度与疾病的关系早已被提及,希波克拉底曾说过:“所有的疾病都始于肠道”,由此可见肠道健康的重要性。人体肠道微生物中以细菌的数量最为庞大,肠道内单是细菌就有 $1 \times 10^{13} \sim 1 \times 10^{14}$ 个,1 000余种,再包括其他微生物,其数量将会是人体细胞总数的数十倍<sup>[3]</sup>。肠道微生物是动态的,在人与人之间、不同身体部位之间,以及同一个体不同发展阶段都是存在变化的。健康人以拟杆菌门和厚壁菌门为优势菌群<sup>[4]</sup>。机体暴露于各种外界因素的影响下,微生物的种类和丰度也会受之影响,其中以细菌种类变化所致的菌群失调最为常见,这种失调与机体健康密切相关<sup>[5]</sup>,这些变化和失调共同作用于人的免疫、营养及代谢过程。肠道微生物的动态平衡是机体健康的重要保障。许多研究结果<sup>[6]</sup>表明,肠道微生物与肿瘤之间存在联系,包括最近关于其在调节抗肿瘤治疗反应中令人信服的证据。由于微生物失调在肿瘤预后中起着不可或缺的作用,控制/预防微生物失调的干预措施应该是未来研究的重点,肠道微生物在抗肿瘤中的应用也亟需深入研究。

## 2 肠道微生物影响肿瘤发生发展的机制

肠道微生物对肿瘤的发生和发展的影响已经被广泛证实<sup>[7]</sup>;饮食模式可以影响肠道菌群结构,从而影响到结肠癌的发生与发展<sup>[8-10]</sup>。此外,肠道菌群可以通过肠肝轴、肠泄漏的途径诱导原发性肝癌产生。针对肠道微生物如何调控恶性肿瘤的进程,主要可归因于以下三种机制:肠道微生物的直接作用、肠道微生物影响机体炎症-免疫状态、肠道微生物影响代谢功能。

### 2.1 肠道微生物的直接作用

肠道微生物数量庞大,在肠道共生菌中约有10种是促肿瘤性菌群。致癌性的肠菌通过与肠壁细胞的直接接触促进恶性肿瘤的发生,氧自由基的堆积是其中一个重要的致癌机制。正常情况下,机体持续的产生氧自由基及其中间的活性产物,作用于细胞周期及代谢等方面,而合理的氧化还原过程起到保护细胞、防止细胞死亡的作用,这一动态平衡被称为“抗氧化防御”系统。当系统中活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基及中间产物的生成超过抗氧化防御系统中中和并消除它们的能力时,就会发生氧化应激,从而导致细胞内和细胞间的稳态变化。既往研究<sup>[11-12]</sup>已经证实,肠道细菌可以直接或间接地激活氧化应激反应,例如粪肠球菌可以在结肠上皮细胞含氧腔产生细胞外超氧化物( $O_2^-$ ), $O_2^-$ 可以自发产生 $H_2O_2$ 并扩散,在DNA位点形成羟自由基,其可导致DNA单链或双链断裂、蛋白质交联、核糖和嘌呤修饰等多种DNA损伤,从而引发RNA转录停滞、DNA复制错误、基因组不稳定等,这些均可导致肿瘤细胞的产生<sup>[13]</sup>;另外,也有研究<sup>[14-15]</sup>表明,ROS通过DNA损伤介导的原癌基因激活及抑癌基因的抑制协同参与致癌作用。这些证据表明,肠道细菌通过直接接触肠壁细胞激活氧化应激反应,损伤细胞DNA,从而与恶性肿瘤的发生相关联。

另一方面,幽门螺杆菌从上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)的角度提示了菌群的直接致癌作用。EMT时,由于上皮细胞的细胞黏附分子表达减少、细胞骨架及形态改变,失去与基底膜的连接,同时获得较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力,主要包括细胞形态学改变和基因学改变,因此介导恶性肿瘤的侵

袭和转移<sup>[16]</sup>。幽门螺杆菌导致EMT发生的机制是,幽门螺杆菌的毒素因子CagA破坏上皮细胞连接使上皮黏附消失,直接激活EMT;另外,也有部分学者认为幽门螺杆菌通过多种细胞通路间接激活EMT过程,导致胃癌干细胞形成,促使胃癌的发生<sup>[17-19]</sup>。

除细菌外,真菌也具有直接的促肿瘤作用。AYKUT等<sup>[20]</sup>发现,健康人和胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDA)患者的胰腺中真菌结构是不同的,在PDA患者胰腺中真菌丰度显著增加,这种现象可能与肠道-胰胆管括约肌-胰管的解剖结构有关,真菌能通过此通路进入胰腺,从而介导了PDA的发生。在PDA患者的粪便和肿瘤组织中,子囊菌门和担子菌门是门水平上最常见的真菌,而在属水平上,马拉色菌属在肿瘤组织中的富集程度显著高于肠道,肠道和肿瘤组织的真菌群落簇是截然不同的,这说明肿瘤微环境中生物类型已经发生改变。进一步探索真菌在PDA中的作用发现,经抗真菌药治疗后的荷瘤小鼠模型肿瘤进展得到控制,且增强了肿瘤对吉西他滨(gemcitabine)的敏感性,然而,这些作用在无菌的小鼠体内并未观察到,说明真菌浸润是PDA的影响因素。有研究者<sup>[20]</sup>认为,真菌在胰腺癌发生中的作用机制与甘露糖结合凝集素(mannose binding lectin,MBL)有关,MBL通过识别真菌病原体并激活后续补体级联反应,从而促进肿瘤发生,这一想法在MBL缺失的荷瘤小鼠模型中已被印证<sup>[21]</sup>。

## 2.2 肠道微生物影响机体炎症-免疫状态

肠道微生物所致全身或局部的慢性炎症状态是诱导肿瘤发生的基石。慢性炎症是肿瘤的基本特征之一,Th17细胞被认为是介导结直肠癌的关键淋巴细胞。MARTIN等<sup>[22]</sup>的研究结果提示,Th17细胞诱导慢性结肠炎向结直肠癌转变;另一项动物实验<sup>[23]</sup>则在小鼠模型中再次验证了Th17细胞在炎症诱导的结肠癌中的作用,这不仅体现了T细胞在恶性肿瘤发生中的关键地位,还展示了肿瘤形成过程中炎症微环境的重要作用。肠道微生物刺激免疫信号通路导致促肿瘤炎症微环境的形成,其机制主要包括炎症小体的激活以及NF- $\kappa$ B信号通路的过度激活。炎症小体由多种蛋白质组成,通过促炎症蛋白酶caspase的途径诱导细胞在炎症和应激状态下的病理性死亡,形成机体保护性反应;同时激活的炎症小体产生多种细胞因子作用于下游NF- $\kappa$ B信号通路,产生多种细胞因子促进肿瘤细胞的产生,包括TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17和IL-23等<sup>[24-25]</sup>。NF- $\kappa$ B通路激活介导了炎症细胞因子的释放,其中IL-6通过促进上皮细胞的增殖,在结直肠癌的发生中具有致病作用,尤其是在结肠炎相关癌症的患者中IL-6更为关键,其激活STAT3

信号转导,从而保护正常细胞和癌前细胞免于凋亡<sup>[24-25]</sup>。

产肠毒素的脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic bacteroides fragilis*,ETBF)通过IL-17介导炎症免疫反应诱导结肠肿瘤,ETBF一方面通过其毒素破坏肠道屏障,对上皮细胞形成遗传毒性,另一方面还可诱导T细胞来源的IL-17细胞,主要通过其对表达IL-17R的非造血来源细胞的活性来介导促肿瘤作用,同时STAT3和IL-6表达上调也具有促进增殖和抗凋亡的作用<sup>[26]</sup>。不止对消化系统肿瘤,在胃肠道远隔器官肿瘤中,ETBF同样扮演了重要的角色,其可以在乳腺组织中定植,迅速诱导乳腺上皮细胞增殖,促进乳腺癌的发生和转移<sup>[27]</sup>。肠道微生物损伤了肠道屏障的完整性并促进细菌的移位,加重了宿主炎症程度,释放大量包含IL-6在内的细胞因子,较高的促炎因子水平与预后较差显著相关,突出了炎症免疫状态和肠道微生物在塑造肿瘤环境中的重要性<sup>[28]</sup>。

值得重视的是,相较于诱导肿瘤发生,部分肠道微生物表现出了对肿瘤的抑制作用。ZHAN等<sup>[29]</sup>分别在肠道无菌小鼠及肠道无特定病原体的小鼠中建立了炎症相关的结肠肿瘤模型,此模型是通过腹腔注射致癌物偶氮甲烷和硫酸葡聚糖反复损伤肠道上皮形成的。最终发现,在无菌小鼠模型中诱导发生更多的肿瘤,这种现象与无菌小鼠所致的炎症反应延迟相关,由于无菌小鼠肠道内缺乏共生菌,使得模式识别受体级联反应引起炎症反应较弱,上皮细胞增殖减退、再生延迟。另外,在MYD88、TRIF两种基因缺乏的无菌小鼠模型中观察到肿瘤形成较少,结果提示,此两基因可能是介导炎症诱发肿瘤细胞的关键。肠道微生物能促进及时的上皮修复,在应对肠道损伤、防止炎症失调和上皮增殖方面起重要作用。这些发现表明,共生细菌不是破坏性炎症和肿瘤发生的驱动力,而突出了他们在维持肠道健康和菌群动态平衡、防止肿瘤发生方面的有益作用。

## 2.3 肠道微生物影响代谢功能

胆汁酸由肝通过胆固醇产生,在人体中依靠肠肝循环系统保持动态循环,其代谢受到肠道微生物的影响。分泌到结直肠中的初级胆汁酸可以在肠道细菌的作用下,催化生成次级胆汁酸(secondary bile acid, SBA),例如某些肠道梭菌属,可以介导胆汁酸的7 $\alpha$ -脱羟基化形成SBA<sup>[28]</sup>。SBA是依靠细菌的酶反应形成的代谢产物,可在肠肝循环中累积到较高的浓度水平,而相应的动物实验证实了SBA是一种肿瘤的强力催化剂,其主要通过诱导氧化应激引起DNA损伤、基因组不稳定、细胞凋亡抵抗和肿瘤干

细胞形成,导致肿瘤的发生<sup>[30-31]</sup>。高脂饮食是引起胆汁酸过度分泌的一个主要原因,导致在肠道内微生物的作用下加重SBA在体内大量蓄积,这使得结直肠癌发生率显著升高<sup>[32-33]</sup>。因此,控制脂质摄入在一定程度上降低了结直肠癌的发生率;同时由于SBA仅由肠道微生物的酶反应生成,如针对该反应靶点,阻断肠道细菌介导的7 $\alpha$ -脱羟基化反应,或许有望在结直肠癌的防治中发挥作用。

肠道微生物的作用不止局限于改变了宿主的代谢情况,其自身的代谢产物也可以调控肿瘤的进展。短链脂肪酸是由肠道有益菌将纤维发酵后产生,其在维持肠道正常生理功能和结肠上皮细胞的形态与功能上具有重要的作用。多种短链脂肪酸,例如丁酸,被证实具有抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡的作用<sup>[34]</sup>。丁酸是肠道上皮细胞首选的供能物质,正常生理条件下在细胞中被大量消耗,然而结肠癌细胞的能量代谢方式发生了变化,肿瘤细胞通过“Warburg”方式,严重依赖于有氧糖酵解供能,能量物质来源从丁酸转变到葡萄糖,这直接导致了丁酸在细胞核中的蓄积,从而发挥表观遗传调节基因的表达作用。丁酸通过组蛋白去乙酰化酶抑制作用调节基因表达是导致癌细胞凋亡的主要机制,它作为一种全局转录调控因子,促进多种基因的乙酰化,包括p21细胞周期依赖性激酶抑制性基因和促凋亡的BAX和FAS基因,使肿瘤细胞凋亡<sup>[34]</sup>。另外,一项联合丹麦、瑞典及中国的II型糖尿病的肠道菌群研究<sup>[35]</sup>表明,二甲双胍的应用改变了肠道微生物的组成和功能,增强了肠道细菌生成短链脂肪酸的能力,使用二甲双胍与未使用二甲双胍相比预后更佳,该研究进一步证实了短链脂肪酸的抗癌作用。肠道微生物代谢毒素可导致肝癌的发生,肝通过肝门静脉暴露在肠道微生物中,肝门静脉输送肠源性细菌产物或毒素,如脂多糖和脱氧胆酸<sup>[36]</sup>,肝病和肠道微生物可通过此肠-肝轴发生联系,肠道微生物代谢产物可通过肠-肝轴促进慢性肝病和肝癌的发展<sup>[10,37]</sup>。

### 3 肠道微生物与抗肿瘤治疗的关系

除了在致癌中的作用外,肠道微生物也被证明在抗肿瘤治疗中发挥关键的作用。已有的研究表明,肠道微生物在一系列治疗中影响治疗反应和毒性,包括化学药物、免疫和放射治疗,这是目前研究的重点。

#### 3.1 化学药物治疗

环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)作为一种烷化剂,广泛用于恶性淋巴瘤及多种实体瘤的治疗中。CTX治疗肿瘤的机制可能与肠道微生物激发的免疫功能有关<sup>[38]</sup>。早前VIAUD等<sup>[39]</sup>针对肠道微生物如何

影响CTX的疗效进行了深入分析,研究中CTX作用于小鼠导致小肠绒毛缩短、肠上皮屏障破坏、肠间质水肿和固有层内单核细胞集聚,而破坏的上皮屏障进一步加重了肠道微生物的移位至小鼠肠系膜淋巴结和脾;CTX在用药1周后,明显改变了肠道微生物的组成结构,流式细胞术检测结果显示,CTX诱导脾CD4<sup>+</sup>T细胞向Th1和Th17细胞分化,而这种变化在无菌小鼠中并未观察到,说明CTX诱导免疫细胞的转化依赖于肠道微生物的存在;在抗生素处理后的荷瘤小鼠模型中,这种免疫细胞转化程度被抑制,长期广谱抗生素的应用降低了CTX治疗小鼠肿瘤的效果,小鼠肠道中乳酸杆菌及肠球菌的计数与Th1和Th17细胞的分化程度呈正相关,这些结果表明,肠腔中存在的特定微生物成分与CTX治疗诱导的Th细胞反应极性之间的特定关联,CTX诱导的免疫激活需要肠道某些微生物的参与<sup>[39]</sup>。

铂类化疗药是临床上另一种应用广泛的抗肿瘤药物,在同样使用奥沙利铂情况下,经抗生素治疗后的荷瘤小鼠肿瘤消退程度明显降低,并且在无菌小鼠模型中对于奥沙利铂的治疗并没有反应<sup>[40]</sup>。有学者<sup>[40-41]</sup>发现,奥沙利铂诱导了对照组小鼠中ROS的聚集,ROS在既往的研究中已经被证实是奥沙利铂抗肿瘤的主要机制,然而在无菌小鼠或者经抗生素治疗的荷瘤小鼠模型中并未观察到明显的ROS聚集现象。这些结果表明,无菌小鼠或经抗生素治疗的小鼠通过减少ROS的产生,减弱了奥沙利铂诱导肿瘤细胞DNA损伤及凋亡反应。

伊利替康在肠腔内被羧酸酯酶转化的代谢产物SN-38是延迟性腹泻的“元凶”,机体肝依靠尿苷二磷酸葡萄糖转移酶将具有活性的SN-38转变为无活性的SN-38G,然而肠道菌群能将SN-38G再次激活转变为有活性的SN-38,从而导致肠黏膜损害<sup>[38]</sup>。应用伊利替康化疗患者的20%~40%均出现3~4级腹泻症状,从而导致化疗方案提前终止,影响抗肿瘤治疗效果。采用人参、白术制成的参术胶囊是改善肠道菌群失衡的可行方法,在属水平上,对与腹泻密切相关的潜在病原菌,如梭状芽孢杆菌、拟杆菌属、不动杆菌属等的生长有明显的抑制作用,依靠对肠道微生物的调整,减轻化疗过程中的不良反应,从而使得患者能够接受完整的治疗过程,获得更佳临床获益<sup>[42]</sup>。肠道微生物通过不同机制对抗肿瘤化疗药物疗效产生影响,所以应充分利用肠道微生物来改善肿瘤治疗的疗效。

#### 3.2 免疫治疗

免疫治疗的出现,改变了传统抗肿瘤治疗方式的格局。从2012年全球首例患者接受嵌合抗原受体

T(CAR-T)细胞治疗,到如今靶向CD19的CAR-T细胞免疫疗法获批用于白血病和淋巴瘤患者,以及基于肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)的创新型疗法LN-145和LN-144(lifileucel)在治疗宫颈癌和黑色素瘤的良好临床结果得到公布,过继性细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)的潜力逐渐被挖掘。肠道微生物在ACT的抗肿瘤有效性中发挥了重要作用。有研究者<sup>[43]</sup>指出,ACT疗效受到肠道微生物结构差异、抗生素应用情况的显著影响,与新霉素、甲硝唑相比,万古霉素显著降低了荷瘤量,这种差异可能与万古霉素诱导CD8 $\alpha$ DC数量增加、通过IL-12途径促进ACT的抗肿瘤作用有关,提示改变肠道微生物的组成是改善ACT治疗效果的潜在新途径。全身照射可以诱导肠道微生物群移位<sup>[44]</sup>,后者通过TLR4信号转导途径使得DC激活程度增加、炎症细胞因子水平升高,从而降低抑制性淋巴细胞和增加体内稳态细胞因子水平,提高了过继转移的肿瘤特异性CD8 $^+$ T细胞的功效,最终增强ACT治疗的疗效。

肠道微生物可能通过固有和适应性免疫机制影响抗肿瘤免疫反应<sup>[45]</sup>。2015年,《Science》发表的一项研究<sup>[46]</sup>,比较了CTLA-4抑制剂在无特定病原体 and 无菌小鼠肿瘤模型中的疗效差异,无菌小鼠肿瘤进程不受CTLA-4抑制剂的控制,且抗生素的使用削弱了正常菌群小鼠CTLA-4抑制剂在抗肿瘤中的效果,结果提示,肠道微生物的存在对于肿瘤免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是必须的。为了更好地认识肠道微生物在ICI治疗中的作用,研究者们<sup>[47-48]</sup>对接受抗PD-1药物治疗的恶性黑色素瘤患者进行了研究,在治疗前分析了患者的肠道微生物群,并在治疗过程中相应的时间点收集血清样本,根据疗效将患者分为反应组(R)和无反应组(NR),结果发现,R组患者肠道微生物的 $\alpha$ 多样性明显高于NR组,并且肠菌丰度较高患者相较于较低患者的无进展生存期显著延长,在R组中以梭菌目富集,而NR组中拟杆菌目富集。分析肠道微生物影响免疫治疗的机制,一方面认为R组中肠道微生物代谢途径以合成代谢功能为主,包括氨基酸代谢,这可能促进了宿主免疫功能。另外,R组患者肿瘤微环境中CD8 $^+$ T细胞浸润的密度较高也促进了宿主的免疫能力。流式细胞术分析结果表明,在梭菌目、瘤胃菌科、粪杆菌属富集的患者血清中CD4 $^+$ 和CD8 $^+$ T细胞水平较高,产生持续的抗PD-1治疗细胞因子反应;而拟杆菌目富集的患者Treg细胞和髓源性抑制细胞水平较高,细胞因子反应延迟,此外粪杆菌属富集的患者肿瘤免疫细胞浸润密度较高,并且抗原提呈标志物

较丰富。综合以上多个方面,肠道微生物通过自身代谢促进宿主免疫、改善宿主免疫微环境、影响抗原提呈过程和改变了免疫治疗的结局。ICI依赖于某些特定的肠道菌群,植入某些共生菌可以提高抗肿瘤免疫治疗的疗效。

### 3.3 放射治疗

放射治疗通过高能辐射导致肿瘤细胞DNA直接损伤,也可以在肿瘤部位产生自由基(包括ROS、活性氮等)间接造成DNA损伤。肿瘤大小、分期或肿瘤分化等因素只是患者对放射治疗反应的异质性的部分原因,最终还涉及生物因素,包括肿瘤微环境中固有辐射抵抗和宿主免疫变化<sup>[49]</sup>。相关研究结果<sup>[50]</sup>表明,恶性肿瘤患者肠道微生物水平的差异与抗肿瘤放射治疗疗效及相关不良反应有关,分析其原因,可能与肠道微生物所致免疫状态差异有关。一方面辐射通过凋亡、衰老、有丝分裂突变和坏死等方式诱导肿瘤细胞死亡;另一方面,某些细胞凋亡途径是免疫原性的,辐射通过诱导肿瘤细胞几种免疫原性改变,从而导致细胞免疫原性死亡<sup>[51-52]</sup>。在CD8 $^+$ T细胞耗竭小鼠肿瘤模型中,局部放射治疗后肿瘤生长速度抑制程度明显低于CD8 $^+$ T细胞正常的小鼠模型,且生存时间缩短;通过阻断CTLA-4信号通路,放射治疗小鼠的生存时间得到了延长<sup>[53]</sup>。肠道无菌小鼠更易受到辐射损伤,放射治疗导致局部肠道微生物水平发生变化,而这种微生物结构失调上调了上皮细胞炎症反应,其与IL-1 $\beta$ 分泌增加有关,微生物以传递促炎信号的方式影响肠道屏障<sup>[54]</sup>。

CUI等<sup>[55]</sup>观察到,经过射线照射后小鼠肠道菌群多样性和丰度都发生了显著改变,饲喂抗生素的小鼠肠道细菌组成与对照组小鼠(饮用不含抗生素的水)有很大不同,同时经过6.5 Gy射线全身照射后,饲喂抗生素的荷瘤小鼠生存率显著高于对照组,表明肠道菌群的变化能够影响小鼠的辐射敏感性。KIM等<sup>[56]</sup>在研究小鼠肠道微生物组成时发现,辐射导致微生物组成的多样性和丰度都发生了显著变化,另枝杆菌属增加、黏液螺旋菌属减少。以上研究结果均展示了肠道微生物在抗肿瘤放射治疗中的作用,相信在未来特定的肠道微生物种类或许可以成为抗肿瘤放射治疗疗效预测的生物标志物。

## 4 肠道微生物的临床应用

### 4.1 微生态制剂

肠道微生物中以细菌的占比最高,可以影响宿主的肠道消化能力、抗感染以及自身免疫状态,根据其对宿主的影响其大致可划分为有害菌、中性菌和有益菌。益生菌作为一种微生态制剂,2001年联合

国粮食及农业组织与世界卫生组织相关指南<sup>[57]</sup>明确定义益生菌是“在适量使用时对宿主的健康有好处的活菌”。随着对微生态制剂的研发逐渐深入,其临床应用越来越广泛,各式各样的益生菌产品被研发并运用于临床中。

越来越多的研究结果展示了益生菌在肿瘤预防方面的作用。益生菌的使用对宿主原有的肠道微生物的多样性和丰度带来了冲击,有研究者<sup>[58]</sup>比较了健康人与结直肠癌患者之间肠道菌群的丰度和多样性,结果显示,拟杆菌属和普氏菌属在正常组和患癌组之间存在显著差异,结直肠癌患者上述两种菌群数量显著增加。益生菌的应用改变了肠道菌群原有的结构,一些肠道共生菌,例如拟杆菌门数量增加,它们通过产生短链脂肪酸促进菌群发挥抗癌活性<sup>[59]</sup>。乳酸菌和双歧杆菌也被证明具有明显的抗肿瘤作用。利用16S核糖体RNA基因测序动态监测荷瘤小鼠的粪便细菌含量,发现双歧杆菌明显延缓了小鼠肿瘤的生长速度,本质上归因于双歧杆菌促进了DC的成熟,刺激细胞因子的产生,从而使得CD8<sup>+</sup>T细胞在肿瘤微环境中聚集,双歧杆菌的含量与抗肿瘤T细胞反应呈正相关<sup>[45]</sup>。最近日本学者<sup>[60]</sup>发现,酸奶中常见的保加利亚乳杆菌通过释放胞外多糖的方式,诱导CD8<sup>+</sup>T细胞表达趋化因子CCR-6,从而使肿瘤微环境中淋巴细胞浸润程度升高,增强了ICI的抗肿瘤效应。此外,益生菌还可以通过抗氧化作用、解毒致癌物、诱导细胞分化和凋亡等途径发挥抗肿瘤作用<sup>[34, 61-63]</sup>;而Toll样受体信号通路可能通过共生菌的协调作用,增加对化学诱导结肠炎的抵抗力并促进肠上皮修复<sup>[64]</sup>。

另一种微生态制剂益生元是一类非消化性食物成分(由人体酶难以消化的非淀粉多糖和低聚糖构成),通过选择性刺激肠内有益菌生长或活性,从而产生对宿主有益的作用<sup>[57]</sup>。来自斯洛伐克的研究团队<sup>[65]</sup>在荷瘤小鼠中应用菊粉饲养显著降低了大肠杆菌的数量,增加了乳杆菌的丰度,这说明菊粉的使用调节了肠道微生物的结构。有研究<sup>[66]</sup>提出, $\beta$ -葡萄糖醛酸酶可作为结直肠癌风险增加的生物标志物,而在其他研究<sup>[65]</sup>中观察到菌粉的应用降低了其活性。研究者<sup>[67]</sup>分析了菊粉作为益生元成分其作用机制可能与抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的活性有关。COX是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶,具有两种亚型:COX-1和COX-2。COX-2一般不表达于正常组织细胞,而胃肠道肿瘤中COX-2明显过表达,与肿瘤的发生和发展密切相关,并影响患者预后。而菊粉降低了COX-2的浓度,具有一定的抗炎作用,其可能通过此机制起到了抗肿瘤作用。益生

菌和益生元的组合成的“合生元”同样具有抗肿瘤作用,甚至合生元比单用益生菌或益生元具有更好的生物效应;益生菌和益生元分别单独作用对于致癌物氧化偶氮甲烷并无明显影响,但合生元则可以使得氧化偶氮甲烷快速消减,降低恶性肿瘤的发生<sup>[68-69]</sup>。

总之,合理使用微生态制剂是有效抗肿瘤治疗的潜在方式。某些材料化学技术的蓬勃发展,例如通过纳米材料包裹药物等方式,赋予了微生态制剂极高的临床应用潜力。据笔者所知,目前相关微生态制剂也正在加速研发中,例如I/II期开放标签临床试验(NCT03637803)用于探索PD-1抑制剂联合口服益生菌MRx0518对各种类型实体瘤患者的协同作用,期待这款益生菌能够早日实现临床转化。

#### 4.2 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT指将含有远端肠道微生物的粪菌制剂通过内窥镜(结肠镜或直肠镜)注射进肠道功能失调或肠道微生物结构改变的患者肠道。目前FMT临床应用最广泛的是治疗艰难梭菌感染,其平均治愈率可达90%<sup>[70-72]</sup>。随着对肿瘤研究的逐渐深入,部分研究同样展示了FMT在晚期肿瘤患者中具有极大的应用潜力<sup>[73-75]</sup>。2018年,《Science》杂志发表关于FMT与恶性黑色素瘤疗效的研究结果,比较了42例转移性恶性黑色素瘤患者的胃肠道菌群结构,发现长双歧杆菌、乳杆菌属、青春双歧杆菌及其余部分菌种在ICI治疗有效组患者肠道中富集,这与改善免疫介导的肿瘤抑制和抗PD-L1治疗的疗效有关;当研究小组将这些应答者的粪便移植到无菌的荷瘤小鼠体内时,小鼠的肿瘤生长速度得到一定的减缓,说明肠道内移植粪菌起到了部分的治疗作用<sup>[73]</sup>。随后一项单臂临床试验(NCT03341143)<sup>[74]</sup>招募了16例既往对PD-1或CTLA-4检查点抑制剂治疗无效的恶性黑色素瘤患者,连续采集粪便和血清标本,研究对象中的15例患者接受了FMT和派姆单抗(pembrolizumab)的治疗,并定期进行肿瘤疗效评估,结果显示,既往对PD-1抗体治疗无效的患者,克服了此耐药性,客观缓解率达20%,3例患者保持疗效稳定时间超过12个月,全部患者的中位无病生存期和生存期分别为3个月和7个月,这些结果说明,FMT成功改善了对ICI的耐药性,逆转了抗肿瘤免疫治疗反应。另一项胰腺癌的临床前研究<sup>[76]</sup>同样认为,肠道微生物结构对于肿瘤患者的生存期起决定性作用,FMT有望为肿瘤患者带来更多的临床获益。

在一项针对转移性肾细胞癌的随机对照临床试验NCT04040712<sup>[77]</sup>中,观察了接受FMT治疗是否可以

改善患者使用酪氨酸激酶抑制剂相关的腹泻症状, 试验过程中各时间点的数据都证明了FMT在改善转移性肾细胞癌患者的酪氨酸激酶抑制剂依赖性腹泻方面具有明确的益处。因此,FMT不光可增强疗效, 也可改善药物毒性, 从而提升临床获益率。尽管相关研究结果尚处于初步探索阶段, 但肠道微生物治疗同样为是改善肿瘤治疗中广为存在的不良反应带来新的希望。

## 5 结 语

尽管众多研究已经证实了肠道微生物对于诱导恶性肿瘤的发生、促进肿瘤侵袭转移和提高抗肿瘤治疗疗效等方面的重要作用, 但阐明其潜在的复杂机制依然是目前面临的巨大挑战。何况庞大的微生物体系组成结构复杂, 不同微生物成分生物学功能的差异性加大了人们对肠道微生物整体作用效果理解的难度。但得益于生物技术的蓬勃发展, 有望在肠道微生物深入研究的基础上建立起全新的抗肿瘤治疗模式。肠道微生物在抗肿瘤化学治疗、放射治疗和免疫治疗中的确切作用, 保证了将其运用于恶性肿瘤防治的可能性, 通过靶向不同细胞信号通路受体、体内酶活性或代谢功能等途径, 肠道微生物甚至有可能作为个体化干预策略, 实现对恶性肿瘤的精准治疗。新型微生态制剂的问世、FMT技术的日趋成熟, 为未来肿瘤临床治疗提供了更多的选择, 给全新的生物治疗领域带来更多曙光。截至目前, 部分肠道微生物的临床试验已经初现疗效, 但仍有待深入评估。利用肠道微生物、微生物代谢产物和免疫微环境之间的相互作用是当前和未来的研究方向, 将有望进一步推动抗肿瘤精准治疗的发展。

## [参 考 文 献]

- [1] VANSHIKA S, PREETI A, SUMAIRA Q, *et al.* Incidence OF HPV and EBV in oral cancer and their clinico-pathological correlation- a pilot study of 108 cases[J/OL]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2021, 11(2): 180-184[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868717/>. DOI:10.1016/j.jobcr.2021.01.007.
- [2] DE MARTEL C, GEORGES D, BRAY F, *et al.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e180-e190[2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>. DOI:10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- [3] NICHOLSON J K, HOLMES E, KINROSS J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267. DOI:10.1126/science.1223813.
- [4] QIN J J, LI R Q, RAES J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J/OL]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779803/>. DOI:10.1038/nature08821.
- [5] GILBERT J A, BLASER M J, CAPORASO J G, *et al.* Current understanding of the human microbiome[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392-400. DOI:10.1038/nm.4517.
- [6] ANDREWS M C, DUONG C P M, GOPALAKRISHNAN V, *et al.* Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1432-1441. DOI:10.1038/s41591-021-01406-6.
- [7] YANG J, YU J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 474-487. DOI:10.1007/s13238-018-0543-6.
- [8] REN Z G, LI A, JIANG J W, *et al.* Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Gut*, 2019, 68(6): 1014-1023[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580753/>. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315084.
- [9] LUO W Y, GUO S Q, ZHOU Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma: how the gut microbiota contributes to pathogenesis, diagnosis, and therapy[J/OL]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 873160[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9092458/>. DOI:10.3389/fmicb.2022.873160.
- [10] MA C, HAN M J, HEINRICH B, *et al.* Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J/OL]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407885/>. DOI:10.1126/science.aan5931.
- [11] GAO R, GAO Z, HUANG L, *et al.* Gut microbiota and colorectal cancer[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(5): 757-769. DOI:10.1007/s10096-016-2881-8.
- [12] FEDERICO A, MORGILLO F, TUCCILLO C, *et al.* Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(11): 2381-2386. DOI:10.1002/ijc.23192.
- [13] WIGNER P, SZYMAŃSKA B, BIJAK M, *et al.* Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15134[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302678/>. DOI:10.1038/s41598-021-94729-w.
- [14] YU R F, BAI H, LI T G, *et al.* TP53 mutations in circulating tumor DNA in advanced epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma patients treated with gefitinib[J/OL]. *Transl Oncol*, 2021, 14(9): 101163[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8254117/>. DOI:10.1016/j.tranon.2021.101163.
- [15] HSU I C, METCALF R A, SUN T, *et al.* Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas[J]. *Nature*, 1991, 350(6317): 427-428. DOI:10.1038/350427a0.
- [16] WANG Y F, ZHOU B P. Epithelial-mesenchymal transition--A hallmark of breast cancer metastasis[J]. *Cancer Hallm*, 2013, 1(1): 38-49. DOI:10.1166/ch.2013.1004.
- [17] DOHERTY M R, SMIGIEL J M, JUNK D J, *et al.* Cancer stem cell plasticity drives therapeutic resistance[J]. *Cancers*, 2016, 8(1): 8. DOI:10.3390/cancers8010008.
- [18] PARK J W, KIM M S, VOON D C, *et al.* Multi-omics analysis identifies pathways and genes involved in diffuse-type gastric carcinogenesis induced by E-cadherin, p53, and Smad4 loss in mice [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(7): 947-954. DOI:10.1002/mc.22803.
- [19] PAJUELO-LOZANO N, ALCALÁ S, SAINZ B Jr, *et al.* Targeting

- MAD2 modulates stemness and tumorigenesis in human Gastric Cancer cell lines[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9601-9618[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449921/>. DOI:10.7150/thno.49270.
- [20] AYKUT B, PUSHALKAR S, CHEN R N, *et al.* The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis *via* activation of MBL [J/OL]. *Nature*, 2019, 574(7777): 264-267[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858566/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1608-2.
- [21] VAN ASBECK E C, HOEPELMAN A I, SCHARRINGA J, *et al.* Mannose binding lectin plays a crucial role in innate immunity against yeast by enhanced complement activation and enhanced uptake of polymorphonuclear cells[J/OL]. *BMC Microbiol*, 2008, 8: 229[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627907/>. DOI:10.1186/1471-2180-8-229.
- [22] MARTIN M, KESSELRING R K, SAIDOU B, *et al.* ROR $\gamma$ t (+) hematopoietic cells are necessary for tumor cell proliferation during colitis-associated tumorigenesis in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(6): 1667-1679. DOI:10.1002/eji.201444915.
- [23] PUNKENBURG E, VOGLER T, BÜTTNER M, *et al.* Batf-dependent Th17 cells critically regulate IL-23 driven colitis-associated colon cancer[J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1139-1150. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308227.
- [24] SEOK J K, KANG H C, CHO Y Y, *et al.* Therapeutic regulation of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases[J/OL]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(1): 16-35[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884371/>. DOI:10.1007/s12272-021-01307-9.
- [25] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): E3328[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651423/>. DOI: 10.3390/ijms20133328.
- [26] CHUNG L, THIELE ORBERG E, GEIS A L, *et al.* *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells[J/OL]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 203-214. e5[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954996/>. DOI:10.1016/j.chom.2018.01.007.
- [27] PARIDA S, WU S G, SIDDHARTH S, *et al.* A procarcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates Notch and  $\beta$ -catenin axes [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1138-1157. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0537.
- [28] BINDELS L B, NEYRINCK A M, LOUMAYE A, *et al.* Increased gut permeability in cancer cachexia: mechanisms and clinical relevance[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(26): 18224-18238[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915068/>. DOI:10.18632/oncotarget.24804.
- [29] ZHAN Y, CHEN P J, SADLER W D, *et al.* Gut microbiota protects against gastrointestinal tumorigenesis caused by epithelial injury[J/OL]. *Cancer Res*, 2013, 73(24): 7199-7210[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883499/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0827.
- [30] RAUFMAN J P, DAWSON P A, RAO A, *et al.* Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids[J/OL]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(10): 1193-1200[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612337/>. DOI:10.1093/carcin/bgv107.
- [31] O'KEEFE S J D. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12): 691-706. DOI:10.1038/nrgastro.2016.165.
- [32] SERAJ M J, UMEMOTO A, KAJIKAWA A, *et al.* Effects of dietary bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in F344 rats[J]. *Cancer Lett*, 1997, 115(1): 97-103. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04719-8.
- [33] MCSHERRY C K, COHEN B I, BOKKENHEUSER V D, *et al.* Effects of calcium and bile acid feeding on colon tumors in the rat [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(21): 6039-6043.
- [34] BACH KNUDSEN K E, LÆRKE H N, HEDEMANN M S, *et al.* Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation[J/OL]. *Nutrients*, 2018, 10(10): E1499[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213552/>. DOI:10.3390/nu10101499.
- [35] WU H, ESTEVE E, TREMAROLI V, *et al.* Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858. DOI:10.1038/nm.4345.
- [36] MALHI H, CAMILLERI M. Modulating bile acid pathways and TGR5 receptors for treating liver and GI diseases[J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 80-86[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725247/>. DOI:10.1016/j.coph.2017.09.008.
- [37] SEGURA-LÓPEZ F K, GÜITRÓN-CANTÚ A, TORRES J. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5): 1414-1423. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1414.
- [38] ALEXANDER J L, WILSON I D, TEARE J, *et al.* Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356-365. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.20.
- [39] VIAUD S, SACCHERI F, MIGNOT G, *et al.* The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J/OL]. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048947/>. DOI:10.1126/science.1240537.
- [40] HIDA N, DZUTSEV A, STEWART C A, *et al.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J/OL]. *Science*, 2013, 342(6161): 967-970[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709532/>. DOI:10.1126/science.1240527.
- [41] OZBEN T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(9): 2181-2196. DOI:10.1002/jps.20874.
- [42] WANG J, FENG W W, ZHANG S Y, *et al.* Gut microbial modulation in the treatment of chemotherapy-induced diarrhea with Shenzhu capsule[J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 126[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560905/>. DOI:10.1186/s12906-019-2548-y.
- [43] URIBE-HERRANZ M, BITTINGER K, RAFAIL S, *et al.* Gut microbiota modulates adoptive cell therapy via CD8 $\alpha$  dendritic cells and IL-12[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): 94952[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916241/>. DOI:10.1172/jci.insight.94952.



- [44] PAULOS C M, WRZESINSKI C, KAISER A, *et al.* Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self-tumor-specific CD8<sup>+</sup> T cells via TLR4 signaling[J/OL]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2197-2204[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1924500/>. DOI:10.1172/JCI32205.
- [45] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, *et al.* Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873287/>. DOI:10.1126/science.aac4255.
- [46] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721659/>. DOI:10.1126/science.aad1329.
- [47] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J/OL]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827966/>. DOI:10.1126/science.aan4236.
- [48] BLACHER E, LEVY M, TATIROVSKY E, *et al.* Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 572-580. DOI:10.4049/jimmunol.1601247.
- [49] ANDREASSEN C N, ALSNER J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(3): 299-309. DOI:10.1016/j.radonc.2009.06.015.
- [50] ISHIHARA D, POP L, TAKESHIMA T, *et al.* Rationale and evidence to combine radiation therapy and immunotherapy for cancer treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(3): 281-298. DOI:10.1007/s00262-016-1914-6.
- [51] GAMEIRO S R, JAMMEH M L, WATTENBERG M M, *et al.* Radiation-induced immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing[J/OL]. *Oncotarget*, 2014, 5(2): 403-416[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964216/>. DOI:10.18632/oncotarget.1719.
- [52] WORKENHE S T, POL J, KROEMER G. Tumor-intrinsic determinants of immunogenic cell death modalities[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1893466[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928029/>. DOI:10.1080/2162402X.2021.1893466.
- [53] YOSHIMOTO Y, SUZUKI Y, MIMURA K, *et al.* Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92572[2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686897/>. DOI:10.1371/journal.pone.0092572.
- [54] GERASSY-VAINBERG S, BLATT A, DANIN-POLEG Y, *et al.* Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 97-107. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313789.
- [55] CUI M, XIAO H W, LI Y, *et al.* Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(4): 448-461[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376756/>. DOI:10.15252/emmm.201606932.
- [56] KIM Y S, KIM J, PARK S J. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy[J]. *Anaerobe*, 33: 1-7. DOI:10.1016/j.anaerobe.2015.01.004.
- [57] HILL C, GUARNER F, REID G, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66.
- [58] DEDECKER L, COPPEDGE B, AVELAR-BARRAGAN J, *et al.* Microbiome distinctions between the CRC carcinogenic pathways[J/OL]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1854641[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8288036/>. DOI:10.1080/19490976.2020.1854641.
- [59] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672. DOI:10.1038/nrmicro3344.
- [60] KAWANABE-MATSUDA H, TAKEDA K, NAKAMURA M, *et al.* Dietary *Lactobacillus*-derived exopolysaccharide enhances immune checkpoint blockade therapy[J/OL]. *Cancer Discov*, 2022: candisc.0929.2021[2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35180303/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0929.
- [61] AMBALAM P, RAMAN M, PURAMA R K, *et al.* Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(1): 119-131. DOI:10.1016/j.bpg.2016.02.009.
- [62] VERMA A, SHUKLA G. Synbiotic (*Lactobacillus rhamnosus*+*Lactobacillus acidophilus*+inulin) attenuates oxidative stress and colonic damage in 1, 2 dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats: a long-term study[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014, 23(6): 550-559. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000054.
- [63] BULTMAN S J. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(1): 97-106. DOI:10.1053/j.seminoncol.2015.09.001.
- [64] MOLSKA M, REGUŁA J. Potential mechanisms of probiotics action in the prevention and treatment of colorectal cancer[J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2453[2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615096/>. DOI:10.3390/nu11102453.
- [65] HIJOVA E, SZABADOSOVA V, STROJNY L, *et al.* Changes chemopreventive markers in colorectal cancer development after inulin supplementation[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(2): 76-79. DOI:10.4149/bl\_2014\_016.
- [66] JUŚKIEWICZ J, WRÓBLEWSKA M, JAROSŁAWSKA J, *et al.* Effects of inulin supplemented to cellulose-free or cellulose-rich diets on caecal environment and biochemical blood parameters in rats[J]. *J Animal Feed Sci*, 2009, 18(4): 709-722. DOI:10.22358/jafs/66444/2009.
- [67] LOBO PRABHU K C, VU L, CHAN S K, *et al.* Predictive utility of cyclo-oxygenase-2 expression by colon and rectal cancer[J]. *Am J Surg*, 2014, 207(5): 712-716. DOI:10.1016/j.amjsurg.2013.12.019.
- [68] FEMIA A P, LUCERI C, DOLARA P, *et al.* Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(11): 1953-1960. DOI:10.1093/carcin/23.11.1953.
- [69] LE LEU R K, BROWN I L, HU Y, *et al.* A synbiotic combination of

- resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon[J]. *J Nutr*, 2005, 135(5): 996-1001. DOI:10.1093/jn/135.5.996.
- [70] SONG Y N, YANG D Y, VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, *et al.* Fecal microbiota transplantation for severe or fulminant *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2022, 5(1): e1-e11[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8806043/>. DOI:10.1093/jcag/gwab023.
- [71] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 407-415. DOI:10.1056/NEJMoa1205037.
- [72] NIVET C, DUHALDE V, BEAURAIN M, *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridioides difficile* infection is effective and well tolerated even in very old subjects: a real-life study[J/OL]. *J Nutr Health Aging*, 2022, 26(3): 290-296[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8886857/>. DOI:10.1007/s12603-022-1756-1.
- [73] MATSON V, FESSLER J, BAO R Y, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J/OL]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707353/>. DOI:10.1126/science.aao3290.
- [74] DAVAR D, DZUTSEV A K, MCCULLOCH J A, *et al.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J/OL]. *Science*, 2021, 371(6529): 595-602[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8097968/>. DOI:10.1126/science.abf3363.
- [75] ROUTH B, LE CHATELIER E, DEROSA L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI:10.1126/science.aan3706.
- [76] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L L, *et al.* Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J/OL]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806.e12[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288240/>. DOI:10.1016/j.cell.2019.07.008.
- [77] IANIRO G, ROSSI E, THOMAS A M, *et al.* Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4333[2022-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455693/>. DOI:10.1038/s41467-020-18127-y.

[收稿日期] 2022-04-12

[修回日期] 2022-05-25

[本文编辑] 党瑞山,沈志超