

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.009

· 综述 ·

微生物在食管癌发生发展和治疗中作用及机制的研究进展

Research progress on the role and mechanism of microorganisms in the occurrence, development and treatment of esophageal cancer

刘彦君 综述;左静 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 食管癌是常见的预后最差的恶性肿瘤之一。近年来,微生物参与肿瘤发生与发展、治疗和预防的可能机制引起了广泛关注。菌群平衡对维持机体的代谢和免疫功能非常重要,微生物与食管癌的发生与发展及治疗密切相关。根据对正常食管、食管鳞状细胞癌(ESCC)、食管腺癌(EAC)菌群特征的分析表明,某些代表性微生物可以作为食管癌的生物标志物。这些微生物对消化道细胞、肿瘤、免疫细胞及食管癌微环境具有一定的影响,促进食管癌的发生与发展。越来越多的研究表明,微生物也可以影响食管癌治疗药物的疗效。基于此影响可提出食管癌微生物治疗的新策略,如改变饮食习惯、使用益生元和益生菌、粪菌移植(FMT)、使用抗生素调节菌群等,将微生物治疗与现有的抗肿瘤治疗方法相结合,有望提高食管癌的治疗疗效、改善患者的预后。

[关键词] 食管癌;微生物;化疗;免疫治疗;抗肿瘤治疗

[中图分类号] R735.1; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0665-06

食管癌是世界上第七大常见的恶性肿瘤,也是因癌症死亡的第六大原因^[1]。中国食管癌的组织学类型主要是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cancer, ESCC; 占84%的病例),其次是食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC; 占15%的病例)^[2]。研究结果^[3-4]表明,微生物可能参与致癌过程,特别是在代谢和诱导炎症中起到关键作用,也可能参与食管癌的发生与发展,影响食管癌的治疗效果。因此,深入研究食管癌微生物的组成及其作用机制,并从中寻找有利于改善食管癌预后的治疗策略具有十分重要的意义。本文将在介绍食管癌微生物组成与特征的基础上,阐述靶向食管癌微生物的几项治疗技术临床应用的现状与挑战,以期为提高食管癌临床疗效提供新的思路与策略。

1 食管癌微生物特征

1.1 食管微生物

过去食管被认为是无菌的,但经过大量研究发现,正常食管本身存在复杂的微生物群。PEI等^[5]通过16s rRNA测序技术发现,食管微生物主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和单糖菌门组成。DONG等^[6]研究发现,正常食管上、中、下段微生物组成非常相似,因此,食管任何部位的取材均可代表整个食管微生物群。

1.2 ESCC与微生物

现阶段对ESCC微生物的研究几乎均为小规模横断面研究。LI等^[7]研究发现,ESCC患者微生物多样性和丰度降低,导致ESCC患者食管微生物改变的关键

物种为梭杆菌属;SHAO等^[8]和NASROLLAHZADEH等^[9]的研究也得出相似的结论。这些研究结果表明,ESCC患者微生物多样性和丰度降低,梭杆菌属是导致差异的关键菌属,可以作为ESCC的生物标志物之一。此外,GAO等^[10]研究发现,牙龈卟啉单胞菌与ESCC的发生密切相关。牙龈卟啉单胞菌选择性感染食管癌组织,但不感染正常食管黏膜,牙龈卟啉单胞菌感染与ESCC分化、转移和患者总生存率呈正相关。该研究表明,牙龈卟啉单胞菌可能是ESCC潜在的预后标志物。目前食管微生物与ESCC关系的研究仅限于非常小的样本量,并且大部分为横断面分析,主要原因是难以通过内窥镜获得大量组织样本。未来需进行更大规模的临床研究,以得到更可信的数据支持。

1.3 EAC与微生物

EAC的微生物特征并不明确。研究^[11-13]表明,EAC患者食管微生物的 α 多样性较正常人降低, β 多样性存在显著差异。ZHOU等^[13]研究发现,EAC组织中产乳酸菌(包括乳杆菌、双歧杆菌和链球菌)富集,乳杆菌似乎是EAC发生的关键菌属。现有对EAC微生物研究仅限于小的横断面分析。目前,EAC微生物的研究仍处于早期阶段,EAC的发生与食管微生物的改变是否直接相关尚不明确,这需要在更大规模的研究中得到证实。这些初步研究为EAC的诊

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(No.H2017206332);河北省自然科学基金精准医学联合基金重点项目(No.H2021206351)

[作者简介] 刘彦君(1997—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的治疗研究,E-mail: 529833980@qq.com

[通信作者] 左静,E-mail: wdh970916@163.com

断和治疗提供了新的思路,具有潜在的应用价值。

2 微生物参与食管癌的发生机制

2.1 对消化道细胞的影响

微生物可破坏消化道菌群的平衡,刺激消化道细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)诱发食管癌发生与发展。GURSORY等^[14]研究发现,具核梭杆菌能刺激肠道上皮细胞分泌MMP-2、MMP-9、MMP-13和IL-8,其中MMP-2和MMP-9分泌增多可促进食管癌的侵袭和转移。组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)对MMP的活性有负调控作用。TIMP被认为是食管癌进展的抑制剂^[15],具核梭杆菌可作为食管癌治疗的潜在靶点。

2.2 对肿瘤的影响

微生物可能通过多种途径对肿瘤产生影响:(1)微生物可直接侵入食管癌细胞导致食管癌进展。NOMOTO等^[16]研究发现,具核梭杆菌侵入食管癌细胞后,通过NOD1/RIPK2通路诱导NF- κ B通路活化,从而促使肿瘤进展。牙龈卟啉单胞菌触发NF- κ B信号通路,诱导ESCC细胞增殖和转移^[17]。由此可见,多种微生物可通过诱导NF- κ B信号通路活化促使肿瘤进展。(2)微生物可诱导食管癌细胞自噬激活。具核梭杆菌能刺激机体分泌高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)^[18]。HMGB1在食管癌中高表达,可导致食管癌细胞增殖和自噬^[19]。(3)微生物可通过调节食管癌细胞周期促进食管癌细胞增殖。牙龈卟啉单胞菌促进细胞周期蛋白D3和E1的表达,使ESCC细胞中S期DNA的数量增加,表明牙龈卟啉单胞菌可利用细胞周期机制加速食管癌细胞增殖^[20]。可见微生物对肿瘤的影响是十分复杂的。

2.3 对免疫细胞的影响

肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中包含各种免疫细胞、细胞因子、表面受体,肿瘤细胞通过与TIME相互作用,逃避宿主免疫监视并增强肿瘤细胞侵袭与转移能力^[21]。微生物群在TIME中起到关键作用,微生物与多种免疫细胞相互作用促进食管癌的发生与发展。具核梭杆菌感染通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)依赖性机制促进巨噬细胞M2型分化,激活IL-6/p-STAT3/c-MYC信号通路,从而促进肿瘤生长^[22]。具核梭杆菌还能诱导CD8⁺T细胞表面的抑制性受体KIR2DL1高表达,从而削弱抗肿瘤免疫反应,促进ESCC的进展^[23]。

2.4 对肿瘤微环境的影响

微生物通过多种途径产生促炎肿瘤微环境,从而促进食管癌的发生与发展。具核梭杆菌可诱导

IL-8和CXCL1分泌,从而促进食管癌细胞转移^[24]。牙龈卟啉单胞菌可增加IL-6产生,促进上皮-间质转化以及骨髓源性免疫抑制细胞募集,从而促进肿瘤转移和免疫逃逸^[25]。有研究结果^[26]表明,TLR在EAC组织中过表达。乳酸杆菌与TLR的表达和活性相关,TLR相关途径激活导致炎症因子释放,从而促进EAC的发生与发展。上述研究表明,一些微生物促进食管癌的发生与发展。随着对食管癌微生物研究的持续深入,以微生物为靶点的治疗将会成为未来研究中需要努力的方向。微生物与食管癌关系的确定对食管癌的预防及早期发现与治疗均具有重大意义。

3 微生物对食管癌治疗的影响

3.1 对食管癌化疗的影响

化疗耐药是肿瘤治疗的一大难题。微生物与食管癌治疗的关系是目前研究的热点和难点。现阶段的研究结果表明,化疗可以改变患者体内微生物的组成,化疗药物的疗效可能会受到某些特定微生物的影响。

3.1.1 增强食管癌化疗药物的疗效 微生物通过促进活性氧生成,增强化疗药物的疗效。IIDA等^[27]研究发现,正常的微生物群可以通过诱导骨髓细胞释放活性氧增强铂类药物的疗效,从而促进炎症细胞因子产生和肿瘤缩小。反之,在经过抗生素治疗或无菌的小鼠中,铂类药物的疗效显著降低。这些结果提示,化疗药物发挥作用需要完整的共生菌群,微生物或许是未来改变食管癌化疗现状的重要手段。

3.1.2 抑制食管癌化疗药物的疗效 微生物可通过促进自噬体形成诱导化疗耐药。LIU等^[28]通过透射电镜和激光扫描共聚焦显微镜捕捉到具核梭杆菌侵袭食管癌细胞,其通过调节内源性轻链3和自噬相关基因7表达,促进自噬体形成,以诱导ESCC患者对氟尿嘧啶、顺铂和多西紫杉醇的耐药,而敲除自噬相关基因7可逆转具核梭杆菌诱导的化疗耐药。在ESCC患者中,较高的具核梭杆菌负荷预示着对新辅助化疗效果降低,具核梭杆菌可作为预测ESCC患者对新辅助化疗反应的潜在生物标志物^[29]。

微生物可减少化疗引起的ESCC细胞凋亡,从而导致化疗药物耐药。GAO等^[20]研究了85例接受过新辅助化疗的ESCC患者的组织标本,发现牙龈卟啉单胞菌感染的患者对新辅助化疗反应性较差,牙龈卟啉单胞菌感染导致肿瘤细胞对化疗诱导的细胞凋亡产生抵抗,并增强了肿瘤细胞的增殖活性。在体外实验中证实,牙龈卟啉单胞菌主要通过菌毛和STAT3减少肿瘤细胞凋亡,从而降低化疗药物的疗效。

微生物对于食管癌化疗的作用是复杂的,一方面微生物可以通过促进活性氧生成增强食管癌化疗药物的疗效,另一方面微生物也可以通过促进自噬体形成和减少肿瘤细胞凋亡等机制抑制食管癌化疗药物的疗效。由于化疗药物缺乏特异性靶点,因此缺乏药物疗效的预测标志物,多种微生物可与化疗疗效密切相关,可能成为预测ESCC患者对化疗反应的潜在生物标志物。微生物还可以通过多种方式影响化疗疗效,特定微生物未来可以作为抗肿瘤治疗的靶点,但需进一步临床研究进行评估。

3.2 对食管癌免疫治疗的影响

目前,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在食管癌患者中显示出强大的抗肿瘤活性。多项食管癌免疫治疗相关大型临床研究接连涌现,如KEYNOTE-590^[30]、CheckMate-648^[31]、ESCORT-1st^[32]等,基于这些研究结果,美国食品药品监督管理局和中国临床肿瘤学会食管癌指南均将免疫治疗纳入其中,这些研究奠定了免疫治疗在食管癌治疗中的地位。微生物可调控机体的免疫功能,也可能影响免疫治疗的疗效。大量研究表明,微生物与免疫治疗疗效之间存在相关性。

3.2.1 调节食管癌免疫治疗疗效 肠道菌群能调节PD-1/PD-L1抑制剂对肿瘤的疗效。GOPALAKRISHNAN等^[33]研究发现,对PD-1抑制剂应答者的肠道微生物多样性较高,瘤胃球菌科的相对丰度也较高,这些患者抗肿瘤免疫应答增强,细胞毒性T淋巴细胞的表达以及抗原提呈能力增强。MATSON等^[34]研究发现,对PD-L1抑制剂应答者的粪便样本中,双歧杆菌、产气柯林斯菌和屎肠球菌的相对丰度较高,将这些粪便样本移植给无菌小鼠后,小鼠的免疫反应增强,PD-L1抑制剂的抗肿瘤功效增加。

3.2.2 影响食管癌免疫治疗的机制 目前有大量证据证明,微生物可以影响食管癌免疫治疗,但具体机制尚不明确。微生物可能从多个方面对免疫功能进行调控:(1)微生物可以分泌代谢物质激活T细胞功能,从而增强免疫治疗的疗效。MAEGER等^[35]研究表明,长双歧杆菌可以产生代谢物肌苷,肌苷可与T细胞表面的腺苷A2A受体结合,激活效应T细胞,从而增强ICI的疗效。(2)肠道菌群可通过调节固有淋巴细胞(intrinsic lymphocyte, ILC)来调节T细胞驱动的免疫过程。肠道菌群在调节适应性T细胞驱动的免疫过程中是必不可少的。无菌小鼠表现出多种免疫细胞缺陷,如肠系膜淋巴结中Th1、Th17和调节性T细胞减少,NK细胞及ILC功能受损^[36]。研究结果^[37]发现,ILC通过分泌效应细胞因子影响抗肿瘤适应性

免疫过程,ILC有助于维持正常的菌群,从而降低致癌风险,增强免疫治疗疗效,反之,微生物也可以驱动ILC的发育和功能。

上述研究表明,肠道微生物能调节食管癌对免疫治疗的敏感性,说明了微生物与免疫治疗的相关性。未来可以借助FMT等手段干预抗肿瘤免疫治疗疗效。然而,肠道微生物与免疫系统之间的相互作用非常复杂,可能受到多种内在因素和外在因素(如遗传易感性、饮食、药物使用等)以及肿瘤特异性特征(如基因组特征、抗原性和微环境等)的影响。在未来的研究中,需要更大的样本量以及更深入的菌群分析,研究其具体机制,指导临床治疗,从而改善患者预后。

4 食管癌微生物治疗的策略

微生物与宿主之间复杂的相互作用影响着肿瘤治疗的效果,而改变微生物组成可能是提高肿瘤治疗疗效的关键。

4.1 饮食

饮食是影响微生物组成的关键因素。与植物性饮食受试者相比,动物性饮食受试者肠道中拟杆菌和梭杆菌增加、双歧杆菌减少^[38]。既往研究结果^[8-9]表明,梭杆菌与食管癌的发生与发展密切相关,而双歧杆菌与免疫治疗的免疫应答增强密切相关。所以,增加植物性饮食也许能对食管癌的预防与治疗有所助益。饮食改变引起的肠道微生物组成变化是一个重要的研究领域。

4.2 益生菌与益生元

益生菌是有益于宿主健康的活性微生物,其可以通过恢复肠道菌群平衡,降低肿瘤治疗的毒性反应,提高肿瘤治疗的疗效。口服益生菌鼠李糖乳杆菌可改善氟尿嘧啶和奥沙利铂对肠道黏膜的损伤,其机制可能是微生物的调节和抗炎作用^[39]。HRADICKA等^[40]发现,6种乳杆菌(包括植物乳杆菌VD23、C28、MS3和唾液乳杆菌MS3、MS6、MS16)组成的益生菌通过促进巨噬细胞免疫调节功能发挥抗肿瘤作用。目前,有多项研究正在评估益生菌作为免疫治疗佐剂的作用。益生菌治疗的安全性存在争议,目前仍需要大规模的临床试验来确认益生菌疗法的有效性和安全性。

益生元是由宿主体内有益微生物产生的底物,大多数益生元是不易消化的碳水化合物,益生元在小肠内不会降解,而是在结肠内促进特定细菌定植来改变肠道菌群^[38]。在肿瘤治疗过程中,增加益生元可以维持微生物多样性,从而提高抗肿瘤治疗的疗效。不同的益生元可以促进特定细菌的生长,例如,

菊粉可以刺激粪杆菌和双歧杆菌的生长,这两种细菌丰度增高都与免疫治疗的疗效增强相关^[33]。

4.3 粪菌移植(faecal microbiota transplantation, FMT)

FMT是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道的过程。FMT常被用于治疗微生物引起的胃肠道疾病,最近也被用于治疗恶性肿瘤中。动物实验揭示了FMT对抗肿瘤治疗及其相关并发症治疗的益处,虽然临床数据较少,但也展示出一定的潜力。FMT能增强ICI的治疗反应。MATSON等^[34]研究发现,将对免疫治疗有反应患者的粪便移植到小鼠体内能增强小鼠的免疫应答,从而增强免疫治疗的疗效,提示良好的肠道微生物群可增强机体免疫功能,从而抑制肿瘤生长,提高机体对免疫治疗的反应。在2019年的美国癌症研究协会的会议上,两个研究团队首次报告了对免疫治疗无效的肿瘤患者在接受FMT后获益的研究^[41],该研究为FMT临床应用于肿瘤治疗奠定了基础。FMT能减少肿瘤治疗相关不良事件。在小鼠模型中发现^[42],FMT可恢复奥沙利铂、5-氟尿嘧啶化疗方案诱导的肠道菌群的改变,抑制炎症相关信号通路,减轻肠黏膜炎症与腹泻的发生。该研究结果提示,FMT可作为治疗化疗相关消化道损伤的一种可行方法。

截至2022年5月1日,在国际临床试验注册平台(<http://www.clinicaltrials.gov>)和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)上注册的FMT相关的研究共400余项。其中,有几项FMT应用于食管癌的临床试验正在进行中,如ChiCTR2100049448、ChiCTR2200059131等,展示了良好的应用前景。FMT要想在治疗中广泛使用,其程序必须标准化,并且FMT的安全性以及其他的问题需要通过大型临床研究进一步解决。在不久的将来,FMT有望成为一种有前景的肿瘤治疗方法。

4.4 抗生素

越来越多的研究数据^[27]表明,在肿瘤免疫治疗前使用抗生素会降低免疫治疗疗效和患者生存率。然而,先用抗生素调节肠道微生物群,后用FMT或益生菌植入理想菌群,这可能有助于增强肿瘤治疗的疗效。但是,目前抗生素诱导菌群失调缺乏特异性,其在肿瘤治疗方面的作用机制尚不明确,应用抗生素的种类和时机仍需深入研究。

5 结 语

微生物广泛存在于人体中,对全身的影响是显著的。不可否认,关于食管癌的微生物研究在过去几十年取得了一些成果,但仍面临巨大挑战。微生物群落的改变,对食管癌的发生与发展及治疗疗效

均有重要影响。微生物对于食管癌治疗的作用是复杂的,一方面,它可能降低食管癌治疗的疗效或增加副作用;另一方面,它也可能提高食管癌治疗的疗效或减少副作用。有些微生物可作为预测食管癌预后和评估治疗疗效的生物标志物。目前,关于微生物如何影响肿瘤药物治疗机制的研究较少,并且大部分研究仍缺乏临床数据的支持。将抗肿瘤治疗与微生物调节方案(如饮食、益生元、益生菌、FMT和抗生素等)联合使用,可能为食管癌的治疗提供新的思路与策略。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] ARNOLD M, FERLAY J, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, *et al.* Global burden of esophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1564-1571. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321600.
- [3] SCHWABE R F, JOBIN C. The microbiome and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 800-812. DOI:10.1038/nrc3610.
- [4] FUJIWARA N, KITAMURA N, YOSHIDA K, *et al.* Involvement of *Fusobacterium* species in oral cancer progression: a literature review including other types of cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): E6207[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7504605/>. DOI:10.3390/ijms21176207.
- [5] PEI Z H, BINI E J, YANG L Y, *et al.* Bacterial biota in the human distal esophagus[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4250-4255[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC384727/>. DOI:10.1073/pnas.0306398101.
- [6] DONG L, YIN J, ZHAO J, *et al.* Microbial similarity and preference for specific sites in healthy oral cavity and esophagus[J/OL]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1603[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056649/>. DOI:10.3389/fmicb.2018.01603.
- [7] LI D H, HE R Y, HOU G Q, *et al.* Characterization of the esophageal microbiota and prediction of the metabolic pathways involved in esophageal cancer[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 268[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333312/>. DOI:10.3389/fcimb.2020.00268.
- [8] SHAO D T, VOGTMANN E, LIU A Q, *et al.* Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China[J/OL]. *Cancer*, 2019, 125(22): 3993-4002[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285383/>. DOI:10.1002/cncr.32403.
- [9] NASROLLAHZADEH D, MALEKZADEH R, PLONER A, *et al.* Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8820[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351546/>. DOI:10.1038/srep08820.
- [10] GAO S G, LI S G, MA Z K, *et al.* Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the

- clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer[J/OL]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11: 3[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717526/>. DOI:10.1186/s13027-016-0049-x.
- [11] SNIDER E J, COMPRES G, FREEDBERG D E, *et al.* Alterations to the esophageal microbiome associated with progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1687-1693. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0008.
- [12] LOPETUSO L R, SEVERGNINI M, PECERE S, *et al.* Esophageal microbiome signature in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0231789[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199943/>. DOI:10.1371/journal.pone.0231789.
- [13] ZHOU J, SHRESTHA P, QIU Z G, *et al.* Distinct microbiota dysbiosis in patients with non-erosive reflux disease and esophageal adenocarcinoma[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): E2162[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7408827/>. DOI:10.3390/jcm9072162.
- [14] GURSOY U K, KÖNÖNEN E, UITTO V J. Stimulation of epithelial cell matrix metalloproteinase (MMP-2, -9, -13) and interleukin-8 secretion by fusobacteria[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2008, 23(5): 432-434. DOI:10.1111/j.1399-302X.2008.00453.x.
- [15] GROBLEWSKA M, SIEWKO M, MROCZKO B, *et al.* The role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in the development of esophageal cancer[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(1): 12-19. DOI:10.2478/18691.
- [16] NOMOTO D, BABA Y, LIU Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- κ B pathway[J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 59-67. DOI:10.1016/j.canlet.2022.01.014.
- [17] MENG F, LI R, MA L, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* promotes the motility of esophageal squamous cell carcinoma by activating NF- κ B signaling pathway[J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(7): 296-304. DOI:10.1016/j.micinf.2019.01.005.
- [18] BUI F Q, JOHNSON L, ROBERTS J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* infection of gingival epithelial cells leads to NLRP3 inflammasome-dependent secretion of IL-1 β and the danger signals ASC and HMGB1 [J/OL]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(7): 970-981[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101013/>. DOI: 10.1111/cmi.12560.
- [19] DI X K, HE G F, CHEN H, *et al.* High-mobility group box 1 protein modulated proliferation and radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(4): 728-735. DOI:10.1111/jgh.14371.
- [20] GAO S G, LIU Y W, DUAN X X, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* infection exacerbates oesophageal cancer and promotes resistance to neoadjuvant chemotherapy[J/OL]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3): 433-444[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329259/>. DOI:10.1038/s41416-021-01419-5.
- [21] 吴思雯, 刘宝瑞. 精准肿瘤医学之实践: 靶向肿瘤免疫微环境[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(8): 769-774. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2021.08.001.
- [22] CHEN T, LI Q, WU J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes M2 polarization of macrophages in the microenvironment of colorectal tumours via a TLR4-dependent mechanism[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10): 1635-1646. DOI: 10.1007/s00262-018-2233-x.
- [23] WANG X P, LIU Y W, LU Y N, *et al.* Clinical impact of Fn-induced high expression of KIR2DL1 in CD8 T lymphocytes in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 51-62. DOI: 10.1080/07853890.2021.2016942.
- [24] CASASANTA M A, YOO C C, UDAYASURYAN B, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration[J/OL]. *Sci Signal*, 2020, 13(641): eaba9157[2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694172/>. DOI:10.1126/scisignal.aba9157.
- [25] CHEN M F, LU M S, HSIEH C C, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(2): 373-384. DOI: 10.1007/s13402-020-00573-x.
- [26] ZAIDI A H, KELLY L A, KREFT R E, *et al.* Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 52[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739094/>. DOI: 10.1186/s12885-016-2093-8.
- [27] 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[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709532/>. DOI:10.1126/science.1240527.
- [28] LIU Y, BABA Y, ISHIMOTO T, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* confers chemoresistance by modulating autophagy in oesophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 2021, 124(5): 963-974[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7921654/>. DOI: 10.1038/s41416-020-01198-5.
- [29] YAMAMURA K, IZUMI D, KANDIMALLA R, *et al.* Intratumoral *Fusobacterium nucleatum* levels predict therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6170-6179[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801075/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0318.
- [30] SUN J, SHEN L, SHAH M A, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [31] DOKI Y, AJANI J A, KATO K, *et al.* Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2022, 386(5): 449-462. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380.
- [32] LUO H, LU J, BAI Y, *et al.* Effect of Camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the escort-1st randomized clinical trial[J]. *JAMA-J Am Med Assoc*, 2021, 326(10): 916-925. DOI: 10.1001/jama.2021.12836.
- [33] 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[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/29097493/>. DOI:

- 10.1126/science.aan4236.
- [34] 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[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707353/>. DOI:10.1126/science.aao3290.
- [35] 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.
- [36] KENNEDY E A, KING K Y, BALDRIDGE M T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut bacteria[J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1534 [2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429801/>. DOI: 10.3389/fphys.2018.01534.
- [37] PANDA S K, COLONNA M. Innate lymphoid cells: a potential link between microbiota and immune responses against cancer[J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 41: 101271[2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902413/>. DOI:10.1016/j.smim.2019.03.003.
- [38] SINGH R K, CHANG H W, YAN D, *et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health[J/OL]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 73[2022-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/>. DOI:10.1186/s12967-017-1175-y.
- [39] CHANG C W, LIU C Y, LEE H C, *et al.* *Lactobacillus casei* variety rhamnosus probiotic preventively attenuates 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced intestinal injury in a syngeneic colorectal cancer model[J/OL]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 983[2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867884/>. DOI:10.3389/fmicb.2018.00983.
- [40] HRADICKA P, BEAL J, KASSAYOVA M, *et al.* A novel lactic acid bacteria mixture: macrophage-targeted prophylactic intervention in colorectal cancer management[J/OL]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 387[2022-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32168834/>. DOI: 10.3390/microorganisms8030387.
- [41] DOLGIN E. Fighting cancer with microbes[J]. *Nature*, 2020, 577(7792): S16-S18. DOI:10.1038/d41586-020-00199-x.
- [42] CHANG C W, LEE H C, LI L H, *et al.* Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll- Like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin- induced toxicity in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 386. DOI:10.3390/ijms 21020386.

[收稿日期] 2022-03-25

[修回日期] 2022-05-16

[本文编辑] 党瑞山