

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.017

· 综述 ·

细菌在肿瘤治疗中的应用——从基础到临床

Application of tumor-targeting bacteria in the treatment of immunotherapy: from basic to clinical

孙梦娜¹综述; 刘宝瑞^{1,2}, 孟凡岩^{1,2} 审阅 (1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000)

[摘要] 目前, 肿瘤治疗方法日趋多样, 其中细菌治疗渐成近年来的研究热点。细菌治疗肿瘤主要基于其独特的作用机制能触发宿主抗肿瘤免疫作用, 以及部分细菌能靶向性定植于肿瘤内部的特点, 在实体肿瘤的基础研究和临床研究中均取得令人鼓舞的疗效。综述就工程化细菌在肿瘤免疫治疗中的具体策略以及一些临床试验研究进行整理, 讨论细菌疗法目前所面临的挑战及应对策略等, 以为进一步的研究奠定基础, 推进细菌在肿瘤治疗中的临床应用。

[关键词] 细菌; 免疫治疗; 肿瘤免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1049-05

肿瘤治疗取得了不少成就与进展, 然而目前的治疗方法仍存在许多挑战, 例如脱靶效应、肿瘤微环境抑制及肿瘤细胞耐药等因素限制了其临床疗效^[1]。近年来, 利用细菌靶向肿瘤的生物治疗策略呈现出独特的抗肿瘤优势而备受关注^[2]。细菌治疗肿瘤的方法可以追溯到19世纪后期, William Coley 博士首次尝试将链球菌与黏质沙雷菌(又称“Coley 毒素”)注入肿瘤患者中并观察到了明显的肿瘤消退^[3]。随着医学的进步和对细菌及基因工程知识的不断积累, 细菌治疗肿瘤的研究再次成为热点^[4-5]。细菌治疗肿瘤具有独特的优势, 表现在细菌具有肿瘤靶向与聚集特征, 可激活免疫系统, 且细菌还是药物投递的良好载体。综述总结了细菌治疗肿瘤的作用机制, 回顾了细菌在肿瘤免疫治疗中的基础研究和临床研究及最新进展, 尤其是基于工程菌的肿瘤免疫治疗以及细菌与放疗法的联合应用, 为进一步的研究奠定基础。

1 细菌治疗肿瘤的作用机制

缺乏肿瘤特异性是传统治疗面临的一大难题, 基于细菌的肿瘤治疗最大优势之一是具有较好的肿瘤靶向性。当全身注射细菌后, 治疗性细菌会迅速分散到宿主的各个部位, 包括肿瘤和正常器官; 然而, 由于生理环境中的富氧和免疫系统的消除作用, 循环系统和正常组织中的细菌在数小时或数天内会被迅速清除, 而肿瘤中的细菌则继续大量增殖^[6]。目前有几种机制^[2]来解释这种特异性: 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫抑制作用将细菌困在肿瘤内; TME对厌氧型细菌的吸引; 细菌在TME中优先增殖。除了上述机制, 个别细菌还具有

其独特的肿瘤靶向性机制。李斯特菌的肿瘤靶向作用突出了宿主免疫系统的参与, 李斯特菌不仅能通过感染抗原提呈细胞而被输送到肿瘤微环境中, 而且还能直接感染髓源性免疫抑制细胞(MDSC), MDSC能通过独特的机制将细菌输送到TME中^[7]。

细菌疗法的另一大优势是细菌具有内在的抗肿瘤活性, 即通过直接杀伤或诱导免疫反应发挥抗肿瘤作用。如沙门氏菌感染肿瘤细胞后, 能通过产生毒素、剥夺肿瘤细胞营养物质等多种途径直接诱导细胞凋亡或自噬杀死肿瘤细胞^[8]; 李斯特菌感染可以通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和升高细胞内钙离子水平直接杀死肿瘤细胞^[9]。除了固有的抗肿瘤作用外, 细菌还可以诱导机体的先天性和适应性免疫反应。革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)是一种典型的强免疫原性微生物相关分子模式, 主要与免疫细胞的细胞膜上的Toll样受体(TLR)结合, 通过促进DC成熟和免疫细胞增殖增强抗肿瘤免疫力^[5]; 鞭毛则通过激活TLR5发挥先天免疫反应^[10]。对于没有LPS和鞭毛的革兰氏阳性菌, 如双歧杆菌, 主要通过诱导宿主强大的免疫反应, 增加NK细胞杀伤活性和募集IL-2、INF- γ 、TNF- α 来发挥抗肿瘤作用^[11]。乳酸菌则通过激活抗炎细胞因子如IL-10和降低促炎细胞因子如IL-6的表达催化抗炎活性^[12]。

2 开发工程化细菌的策略

尽管细菌在肿瘤内通过各种免疫反应机制浸润

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82072926)

[作者简介] 孙梦娜(1999—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗相关研究, E-mail: sun_meng_na@163.com

[通信作者] 孟凡岩, E-mail: fanyanmeng@hotmail.com

杀伤肿瘤细胞方面有优异的表现,但未经修饰的细菌功能单一、治疗效果不明显严重限制了它们在实体肿瘤治疗中的应用。随着合成生物学的快速发展,研究人员开发出越来越多安全性更好、疗效更佳工程化细菌。

2.1 提高安全性

治疗性细菌的安全性可以通过不同的方法来提高,最常用的方法是删除主要毒力基因。沙门氏菌病中最主要的致病毒素是内毒素,特别是LPS分子的脂质A结构域。为了提高安全性和降低毒性,鼠伤寒沙门氏菌通过purI和msbB基因的染色体缺失而减毒^[13],其中msbB基因的缺失不仅会导致脂类A的肉豆蔻酰化丧失,还能通过减少促炎细胞因子和一氧化氮合酶的诱导来降低毒性^[14]。鼠伤寒沙门氏菌减毒后毒性降低了10 000倍,已证实在许多实体瘤模型中非常安全^[13]。诺氏梭菌(*C. novyi*)删除致命外毒素基因后转化为一种相当安全的菌株(*C. novyi*-NT),静脉注射该菌株发现不仅保留了母体菌株在肿瘤内发芽的能力,而且将多达 1×10^8 个细菌孢子注射到小鼠体内后没有观察到任何不良影响^[15]。然而,应注意一些细菌的毒力因子可能是它们固有的抗肿瘤活性的原因,因此应在不显著损害抗肿瘤活性的情况下实现减毒。

2.2 增强肿瘤靶向性

通过基因工程方法增强细菌的肿瘤靶向性可以提高细菌的抗肿瘤作用。通过基因工程方法在减毒沙门氏菌 Δ ppGpp菌株外膜蛋白A上展示肿瘤特异性配体RGD肽,该肽可特异性结合肿瘤细胞和血管中广泛表达的 $\alpha v\beta 3/5$ 整合素,结果表明该菌株在 $\alpha v\beta 3/5$ 过表达的肿瘤异种移植模型中肿瘤特异性和抗肿瘤活性均显著增加^[16]。GENG等^[17]通过酰胺缩合将核酸适配体修饰到细菌表面,从而产生适体结合细菌(ApCB),在荷瘤小鼠治疗模型中表现出更高的肿瘤定植率和更强的抗肿瘤效果。

2.3 有效载荷传递系统

为了进一步提高细菌治疗的疗效,细菌自身可以加载DNA、RNA或蛋白质而成为药物的有效载体传递系统。目前常用的包括前药转化酶和免疫调节剂等。

2.3.1 前药转化酶 前药转化酶可以将前药转化为肿瘤区域特异性的细胞毒剂,目前已经探索了这种策略在提高肿瘤治疗效果和减少全身给药相关毒副作用方面的有用性。最近,WU等^[18]通过将乳酸氧化酶(lactate oxidase, LOD)和前药替拉扎明(tirapazamine, TPZ)共负载的脂质体锚定在乳酸菌(lactic acid bacteria, LAB)表面上,称为LOD/

TPZ@Lips-LA。一方面,LAB赋予LOD/TPZ@Lips-LA纳米药物靶向肿瘤的特性,从而最大限度地减少他们对正常组织的不利影响;另一方面,到达肿瘤部位的LAB,释放的LOD通过消耗氧气进一步加剧肿瘤内缺氧。在缺氧增强的TME中,低化学毒性的前药TPZ将被激活并对肿瘤细胞产生毒性。除此之外,LOD/TPZ@Lips-LA还可以进一步诱导强大的免疫原性细胞死亡,并将肿瘤相关巨噬细胞M2型逆转为M1型^[18]。

2.3.2 免疫调节剂 为了进一步增强细菌对肿瘤的免疫反应,许多细菌菌株已被设计为在肿瘤微环境中表达细胞因子和检查点阻滞剂等免疫调节因子来增强抗肿瘤作用。细胞因子全身给药会引起严重的不良反应而限制了其临床应用。工程化细菌表达细胞因子具有多种优势,例如高度的靶向特异性,且不良反应较少。LOEFFLER等^[19]在设计了细菌表达TNF家族成员细胞因子LIGHT的基础上扩展设计了减毒的鼠伤寒沙门氏菌表达IL-18,在小鼠肿瘤模型中,产生IL-18的沙门氏菌相较对照组诱导了强烈的免疫反应,T细胞和NK细胞数量明显增加,表现出显著的抗肿瘤活性,且并未引起更大的全身毒性^[20]。

免疫检查点抑制剂近年来也在免疫治疗上表现出巨大的应用潜力,其中PD-1/PD-L1在临床应用上已取得了一系列成果。然而,只有部分患者从这种治疗中获益,免疫相关副作用也限制了其更广泛的应用^[21]。GURBARI及其团队设计了一种工程大肠杆菌Nissle 1917(EcN)系统向肿瘤局部递送检查点阻断纳米抗体,使用稳定的裂解电路释放机制控制PD-L1和CTLA-4纳米抗体的释放,在小鼠淋巴瘤模型中,单次瘤内注射或静脉注射益生菌递送的免疫检查点阻滞剂诱导了强大且持久的免疫治疗反应^[22]。最近,另一研究团队也设计了一种由聚焦超声控制的治疗性细菌的开关电路,将细菌的活性与免疫检查点抑制剂PD-1和CTLA-4的释放联系起来,长期可靠地抑制了肿瘤生长^[23]。

3 联合应用

细菌疗法因其对肿瘤具有较高的靶向性,既可以作为一种单一免疫疗法,也可以作为传统疗法的补充。目前细菌疗法与传统肿瘤疗法结合被认为是一种很有前景的治疗方法,在肿瘤诊断和治疗方面显示出巨大的应用潜力。

3.1 与放射治疗联合应用

放射治疗仍然是目前治疗肿瘤最有效的方法之一,在临床上广泛应用于多种肿瘤的消融。然而当应用大剂量的X射线根除肿瘤细胞时,这种高能电离

辐射则会对肿瘤部位周围正常组织造成不可逆的损伤^[24]。有研究^[25]表明在运用放疗治疗肿瘤的同时联合细菌疗法,可以有效减少放疗期间的正常组织损伤。潘培团队^[26]开发了一个由工程细菌和 Bi_2S_3 组成的放射治疗敏感性纳米系统(Bac@BNP),用于在X射线照射下触发局部ROS爆发和DNA损伤,以较低的X射线剂量增加肿瘤组织的放射治疗敏感性。放射治疗的另一大限制是由于肿瘤微环境的免疫抑制作用,放疗介导的肿瘤抗原释放通常不能充分激活免疫反应^[27]。研究^[28]表明在放疗后,向肿瘤内注射涂有抗原吸附阳离子聚合物纳米粒的减毒伤寒沙门氏菌,可以导致肿瘤抗原在肿瘤周围积聚,从而增强抗原和DC之间的相互作用,在多种小鼠肿瘤模型中,抗肿瘤作用大幅增加。

3.2 与化疗联合应用

化疗是不可手术肿瘤患者的主要治疗方法,但同时也存在许多缺点,例如全身给药后药物在肿瘤部位渗透不足、在大多数患者身上发生的全身毒性以及不可避免的耐药性等^[29]。将化疗与细菌疗法相

结合是新方法之一。有研究^[30]表明化疗药物会影响肠道菌群,导致的胃肠道黏膜反应会严重影响患者的生活质量。YUAN等^[30]研究发现,在肿瘤模型中使用化疗药物后,肠道群落中拟杆菌的增加和普氏菌的减少诱导了严重的胃肠道的损伤;服用益生菌后,小鼠和患者粪便中的普氏菌丰度均较高,拟杆菌属丰度较低,肠道损伤情况随之减轻。CHANG等^[31]研究也表明口服益生菌Lcr35在结直肠癌小鼠模型中能预防化疗药FOLFOX(5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂)诱导的肠黏膜炎。

4 临床试验

近年来,已发表的关于细菌性肿瘤治疗的研究数量呈指数级增长,研究最多的肿瘤靶向细菌有鼠伤寒沙门氏菌、*C. novyi*-NT、李斯特菌、EcN、双歧杆菌、乳酸菌等,其中大部分细菌在实验模型中取得了良好的效果,目前一些菌株已经进入临床试验研究,见表1。

表1 工程化肿瘤靶向细菌的临床试验

细菌种类	状态	肿瘤类型	临床阶段	NCT识别号/参考文献
鼠伤寒沙门氏菌 VNP20009	已完成	黑色素瘤	I	[32]
	已完成	晚期或转移性实体瘤	I	NCT00004988
	已完成	成人实体瘤	I	NCT00006254
表达IL-12的鼠伤寒沙门氏菌	已完成	肝癌	I	NCT01099631
鼠伤寒沙门氏菌 Ty21a VXM01	已完成	胰腺癌	I	[33]
<i>C. novyi</i> -NT	已完成	恶性实体瘤	I	NCT01924689
	招募	乳腺、消化道等恶性肿瘤	I	NCT03435952
	终止	难治性实体瘤	I	NCT00358397
李斯特菌	已完成	前列腺癌	I	NCT02625857
	已完成	晚期宫颈癌	I b	NCT01266460
	招募	宫颈癌	III	NCT02853604
EcN	已完成	胃癌	III	NCT02706184
	已完成	溃疡性结肠炎	IV	NCT01772615
鼠李糖乳杆菌 Probio-M9	招募	肝癌		NCT05032014
双歧杆菌 V9	招募	非小细胞肺癌		NCT05094167
益生菌	未开始	乳腺癌	I	NCT04362826

以上临床试验为细菌疗法的有效性和安全性提供了重要的证据,部分试验取得了令人鼓舞的结果,例如李斯特菌治疗晚期宫颈癌患者试验中,治疗组总生存期(OS值)明显提高^[34]。目前在临床实践中,细菌治疗肿瘤仍存在许多挑战。其中鼠伤寒沙门氏菌VNP20009多次在癌症患者的I期试验中进行了测试,尽管在一些患者中发现了促炎细胞因子(如IL-6、IL-12和TNF- α)水平升高,但所有患者均未出现客观的肿瘤反应^[13]。在一项静脉注射*C. novyi*-

NT治疗对标准疗法没有反应的实体瘤试验中(NCT03435952),因实验设计问题而被迫终止。此外部分临床试验样本量较小(如NCT01099631、NCT01924689),后续还需更多研究来提供更为可靠的临床证据

5 展望

近十几年来,细菌在不同医学领域和药物研究中的治疗作用引起了人们广泛的关注。与传统肿瘤

疗法相比,细菌疗法具有肿瘤靶向性和基因改造潜力同时可以降低可能出现的不良反应。虽然工程化肿瘤靶向细菌具有巨大的应用潜力,但仍然存在一些挑战,例如由于半衰期短和细菌DNA不稳定性存在的安全性隐患和低治疗效果、缺乏精心设计的临床试验、一些不可控的突变可能在细菌增殖过程中产生毒性以及细菌在个体间免疫水平的表达可能会有所不同,无法确定全身给药时的有效剂量等问题。此外活细菌不能通过高温或过滤灭菌,最终的工程化细菌产品无法确保是无其他菌的,导致大多数工程化细菌止步于临床试验阶段,而很少有靶向肿瘤的细菌真正进入临床使用。尽管如此,细菌介导的肿瘤免疫治疗仍然是目前很有研究前景的领域,需要研究人员深入了解细菌、肿瘤和免疫反应之间的相互作用,优化治疗方案,对不同肿瘤、不同分期的患者通过调整治疗药物的表达强度和初始细菌注射剂量,产生更佳的治疗效果,从而实现其他疗法无法实现的抗肿瘤活性。

[参考文献]

- [1] DUONG M T Q, QIN Y S, YOU S H, *et al.* Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12): 1-15. DOI:10.1038/s12276-019-0297-0.
- [2] HUANG X H, PAN J M, XU F N, *et al.* Bacteria-based cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(7): 2003572 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854892/>. DOI:10.1002/advs.202003572.
- [3] MCCARTHY E F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas[J]. *Iowa Orthop J*, 2006, 26: 154-158.
- [4] DOBOSZ P, DZIECIAŁKOWSKI T. The intriguing history of cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2965 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921205/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02965.
- [5] LEE J, KEATES A C, LI C J. Synthetic biology medicine and bacteria-based cancer therapeutics[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2323: 267-280. DOI:10.1007/978-1-0716-1499-0_19.
- [6] HU F, QI G B, KENRY, *et al.* Visualization and *in situ* ablation of intracellular bacterial pathogens through metabolic labeling[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(24): 9288-9292. DOI:10.1002/anie.201910187.
- [7] QUISPE-TINTAYA W, CHANDRA D, JAHANGIR A, *et al.* Nontoxic radioactive *Listeria(at)* is a highly effective therapy against metastatic pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(21): 8668-8673. DOI: 10.1073/pnas.1211287110.
- [8] GUO Y X, CHEN Y, LIU X Q, *et al.* Targeted cancer immunotherapy with genetically engineered oncolytic *Salmonella typhimurium*[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 102-110. DOI:10.1016/j.canlet.2019.10.033.
- [9] KIM S H, CASTRO F, PATERSON Y, *et al.* High efficacy of a *Listeria*-based vaccine against metastatic breast cancer reveals a dual mode of action[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5860-5866. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-4855.
- [10] SFONDRINI L, ROSSINI A, BESUSSO D, *et al.* Antitumor activity of the TLR-5 ligand flagellin in mouse models of cancer[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11): 6624-6630. DOI:10.4049/jimmunol.176.11.6624.
- [11] FU G F, LI X, HOU Y Y, *et al.* *Bifidobacterium longum* as an oral delivery system of endostatin for gene therapy on solid liver cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(2): 133-140. DOI:10.1038/sj.cgt.7700758.
- [12] OH N S, JOUNG J Y, LEE J Y, *et al.* Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192021 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444150/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0192021.
- [13] TOSO J F, GILL V J, HWU P, *et al.* Phase I study of the intravenous administration of attenuated *Salmonella typhimurium* to patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 142-152. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.142.
- [14] KHAN S A, EVEREST P, SERVOS S, *et al.* A lethal role for lipid A in *Salmonella* infections[J]. *Mol Microbiol*, 1998, 29(2): 571-579. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1998.00952.x.
- [15] DANG L H, BETTEGOWDA C, HUSO D L, *et al.* Combination bacteriolytic therapy for the treatment of experimental tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(26): 15155-15160. DOI:10.1073/pnas.251543698.
- [16] PARK S H, ZHENG J H, NGUYEN V H, *et al.* RGD peptide cell-surface display enhances the targeting and therapeutic efficacy of attenuated *Salmonella*-mediated cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1672-1682. DOI:10.7150/thno.16135.
- [17] GENG Z M, CAO Z P, LIU R, *et al.* Aptamer-assisted tumor localization of bacteria for enhanced biotherapy [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6584 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782610/>. DOI: 10.1038/s41467-021-26956-8.
- [18] WU W C, PU Y Y, YAO H L, *et al.* Microbiotic nanomedicine for tumor-specific chemotherapy-synergized innate/adaptive antitumor immunity[J/OL]. *Nano Today*, 2022, 42: 101377 [2022-08-04]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101377>. DOI:10.1016/j.nantod.2022.101377.
- [19] LOEFFLER M, LE'NEGRATE G, KRAJEWSKA M, *et al.* Attenuated *Salmonella* engineered to produce human cytokine LIGHT inhibit tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2007, 104(31): 12879-12883. DOI:10.1073/pnas.0701959104.
- [20] LOEFFLER M, L'NEGRATE G, KRAJEWSKA M, *et al.* IL-18-producing *Salmonella* inhibit tumor growth[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(12): 787-794. DOI:10.1038/cgt.2008.48.
- [21] KHAN Z, HAMMER C, GUARDINO E, *et al.* Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 39 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221204/>. DOI:10.1186/s13073-019-0652-8.
- [22] GURBARI C R, LIA I, VINCENT R, *et al.* Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(530): eaax0876 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051224/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aax0876.
- [23] ABEDI M H, YAO M S, MITTELSTEIN D R, *et al.* Ultrasound-controllable engineered bacteria for cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1585 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332124/>. DOI:10.1038/s41467-022-29065-2.
- [24] OLIVARES-URBANO M A, GRIÑÁN-LISÓN C, MARCHAL J A, *et al.* CSC radioresistance: a therapeutic challenge to improve radiotherapy effectiveness in cancer[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(7): 1651 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660072/>. DOI:10.3390/cells9071651.
- [25] LANG X T, GREEN M D, WANG W M, *et al.* Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-1685. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0338.
- [26] PAN P, DONG X, CHEN Y, *et al.* Engineered bacteria for enhanced radiotherapy against breast carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1): 801-812. DOI:10.1021/acsnano.1c08350.
- [27] ARINA A, GUTIONTOV S I, WEICHSELBAUM R R. Radiotherapy and immunotherapy for cancer: from “systemic” to “multisite” [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2777-2782. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2034.
- [28] WANG W G, XU H H, YE Q S, *et al.* Systemic immune responses to irradiated tumours via the transport of antigens to the tumour periphery by injected flagellate bacteria[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(1): 44-53. DOI:10.1038/s41551-021-00834-6.
- [29] SALAS-BENITO D, PÉREZ-GRACIA J L, PONZ-SARVISÉ M, *et al.* Paradigms on immunotherapy combinations with chemotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): 1353-1367. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1312.
- [30] YUAN W Z, XIAO X P, YU X, *et al.* Probiotic therapy (BIO-THREE) mitigates intestinal microbial imbalance and intestinal damage caused by oxaliplatin[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2022, 14(1): 60-71. DOI:10.1007/s12602-021-09795-3.
- [31] 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 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867884/>. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00983.
- [32] CHEN W F, WANG Y, QIN M, *et al.* Bacteria-driven hypoxia targeting for combined biotherapy and photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5995-6005. DOI:10.1021/acsnano.8b02235.
- [33] SCHMITZ-WINNENTHAL F H, HOHMANN N, SCHMIDT T, *et al.* A phase 1 trial extension to assess immunologic efficacy and safety of prime-boost vaccination with VXM01, an oral T cell vaccine against VEGFR2, in patients with advanced pancreatic cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4): e1303584 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632710/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1303584.
- [34] BASU P, MEHTA A, JAIN M, *et al.* A randomized phase 2 study of ADXS11-001 *Listeria monocytogenes*-listeriolysin O immunotherapy with or without cisplatin in treatment of advanced cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(4): 764-772. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001235.

[收稿日期] 2022-08-04

[修回日期] 2022-11-02

[本文编辑] 黄静怡