

肠道菌群调控免疫和肿瘤免疫治疗

曾梓洵¹, 雷旭丹^{2,3}, 周进^{2*}, 刘登群^{2,3*}

(¹西南医科大学附属医院肿瘤科, 泸州 646000; ²四川省肿瘤医院研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院, 成都 610041; ³放射肿瘤学四川省重点实验室, 成都 610041)

摘要: 肠道菌群又被称为人体的第二基因组, 是能够影响机体各种生理病理过程的复杂微生态系统。研究发现, 肠道菌群及其代谢产物与炎症性肠病、结直肠癌、糖尿病、肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关。免疫治疗作为肿瘤治疗的新手段已在黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种实体肿瘤患者的临床治疗中取得了良好效果, 然而并非所有肿瘤患者均对免疫治疗产生应答。除患者自身的免疫治疗相关标记物表达差异等因素外, 肠道菌群也被认为是影响肿瘤免疫治疗效果的重要因素, 但具体影响机制目前尚未明确。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可通过促进患者重建正常肠道菌群进而提高肿瘤免疫治疗效果, 因而肠道菌群与肿瘤免疫治疗相结合是当前的研究热点。本文将就肠道菌群及其在肿瘤免疫治疗疗效应用中的相关研究进展进行综述, 为通过应用肠道菌群提高肿瘤免疫治疗效果提供新思路和研究方向。

关键词: 肠道菌群; 肿瘤; 免疫治疗; 粪菌移植

Gut microbiota regulate immunity and cancer immunotherapy

ZENG Zixun¹, LEI Xudan^{2,3}, ZHOU Jin^{2*}, LIU Dengqun^{2,3*}

(¹ Department of Oncology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; ² Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Preventive Center, School of Medicine of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China; ³ Radiation Oncology Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610041, China)

Abstract: Gut microbiota (GM) is considered as the "second genome" of human beings, which is a complicated microecological system and affects the physiology and pathology of human health. It has been shown that GM and their metabolites are closely related to the occurrence and development of inflammatory bowel disease, colorectal cancer, diabetes, cancer and other diseases. Cancer immunotherapy has developed rapidly in recent years. As a new anti-tumor treatment, immunotherapy has achieved remarkable benefits in the treatments for melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors. However, the response of patients to immunotherapy varies a lot. Although there exists difference of the biological marker expression, GM is regarded as an important factor which affects the efficacy of immunotherapy despite the potential mechanisms are mainly unknown. Fecal microbiota transplantation (FMT) could improve immunotherapy for tumor patients through restoring healthy gut microbiota, which is becoming a new focus in both basic and

收稿日期: 2021-07-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81874255); 四川省科技厅应用基础研究项目(2021YJ0194); 四川省肿瘤医院研究项目(YBR2019003); 中央高校基本科研基金(2672018ZYGX2018J105)

第一作者: E-mail: zengzixun999@163.com

*通信作者: 周进, E-mail: zhoutj521@163.com; 刘登群, E-mail: dengqunliu@163.com

clinical research. Here we reviewed recent progress of the correlation between gut microbiota and the efficacy of tumor immunotherapy. Further knowledge in this field helps generating new ideas and directs future research directions for the optimization of tumor immunotherapy.

Key Words: gut microbiota; immunotherapy; tumor; fecal microbiota transplantation

肿瘤是威胁人类生命健康的重大疾病,随着人口老龄化和环境的变化,其发病率和病死率逐渐上升,普通公众长期以来闻癌色变。肿瘤的传统治疗方式主要包括手术、放疗、化疗三大类,但肿瘤患者预后不佳、治疗副反应明显等问题仍然存在,因而延长肿瘤患者总生存期和改善患者生活质量是肿瘤临床治疗的长期目标。2011年12月Nature和Journal of Clinical Oncology杂志同时发表了题为“Cancer immunotherapy comes of age”的文章,免疫治疗作为肿瘤治疗的一种新手段开始进入公众视野。近几年,免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂为肿瘤患者特别是晚期肿瘤患者带来了明显临床获益,但临床研究发现,在未经选择的人群中仅有少部分患者能够对免疫治疗出现有效应答并从中获益。

肿瘤免疫治疗的临床效果受多方面因素影响。已经发现程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)、程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)、新抗原及肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性、错配修复缺陷等免疫治疗相关标记物表达程度不同是影响免疫治疗疗效的重要因素。研究报道证实,肿瘤患者对免疫治疗的应答与肠道菌群密切相关,因而肠道菌群被认为是预测肿瘤免疫治疗疗效的重要潜在指标。目前针对肠道菌群与肿瘤免疫治疗的相关文献综述较少,因此,本文针对肠道菌群组成、肠道菌群与肠黏膜屏障维持以及肠道菌群调控机体免疫和肿瘤免疫治疗等方面对该领域的研究进展作一综述,以期为提高肿瘤免疫治疗疗效、扩大免疫治疗受益人群提供新思路和研究方向。

1 肠道菌群的来源与组成

人类的肠道在出生时是相对无菌的,当持续暴露环境中,肠道就会迅速地被大量非致病菌占据,微生物系统逐渐建立完全,最终达到其成

年期状态。肠道菌群的发育和成熟是一个动态和非随机的过程,其中关键菌群之间存在相互作用。这一演变历程受到多种因素的影响,如分娩方式(顺产或剖宫产)、喂养方式(母乳或配方奶粉)、抗生素暴露、孕周、孕期母亲饮食、环境因素等,这些因素均有可能引起菌群结构的改变,失调的菌群又会反过来对宿主的健康产生影响^[1-4]。人类的肠道环境在生命早期经历了从无菌到有菌、从单一到多样的演变过程,但最初的菌群定植起始于出生前还是出生后,宫内是否存在细菌,一直以来都存在较大争议^[5]。

成年个体约有40万亿常驻微生物,远远超过组织细胞的总量,肠道微生物包括细菌、真菌、病毒、噬菌体颗粒等,它们与宿主共生,而肠道菌群主要指肠道细菌,是肠道微生物的主要组成部分^[6]。肠道菌群主要由厚壁菌(Firmicutes)、拟杆菌(Bacteroides)、放线菌(Actinobacteria)和变形菌(Proteobacteria)四类细菌组成,拟杆菌门和厚壁菌门是最占优势的门,所占比例达到全部肠道菌群类型的90%以上^[7-9]。研究发现,消化道不同节段器官所含的细菌数量存在较大差异,结肠的肠道菌群超过所有其他器官至少两个数量级^[6]。此外,肠道菌群在不同年龄阶段个体中呈现出较大变异特点,因此有学者推测不同年龄段肠道菌群可能对于维持个体所处节段的发育和免疫具有重要调节作用^[10]。

2 肠道菌群的生理病理调节作用

由于数量庞大且与人体健康息息相关,肠道菌群又被称作“第二基因组”。它们不仅参与各种营养物质的代谢、维持肠黏膜的完整,更有研究表明,肠道菌群能够促进免疫系统成熟并参与免疫应答,还与肠炎、结肠癌、糖尿病、肥胖症等疾病的发生密切相关^[11-17]。

2.1 肠道菌群参与营养代谢

肠道细菌最重要的代谢功能是能够发酵食物中宿主自身不能消化、分解的碳水化合物, 将其转化为代谢终产物——短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 而这些SCFAs不仅作为能源物质直接为肠道细胞提供能量, 还能影响机体摄取食物的效率、破坏机体的代谢稳态^[18]。另一项重要研究发现, 肠道细菌富含约81种糖基水解酶的基因家族, 而这些基因大部分是人体本身不具备的^[19]。肠道菌群不仅能代谢宿主自身不能代谢的物质, 更能参与宿主的代谢, 并与宿主发生共代谢关系(如胆汁酸与脂肪代谢)^[20]。

2.2 肠道菌群维持肠道屏障完整性

肠道内的细菌种类丰富、数量庞大, 它们在肠道黏膜表面形成菌膜, 菌与菌、菌与上皮细胞之间紧密黏附, 其占位性保护筑起了肠道的第一道防线。肠道菌群还能防止食物引起的肠上皮细胞损伤, 可进一步加强肠道机械屏障^[21]。除此以外, 肠道菌群丰富的代谢产物也在维持肠道屏障完整性方面发挥重要作用。刘登群研究团队研究发现, 清除肠道菌群可引起肠道干细胞活性下降并破坏肠道干细胞^[22]。在肠道菌群产生和转化的代谢物中, SCFAs已被证实为调节肠上皮完整性的主要信号分子, 其可以通过营养肠上皮细胞、增加紧密连接蛋白等作用维持肠黏膜完整性, 抑制肠道菌群产生的内毒素向体循环转移, 还能诱导杯状细胞分化和黏液产生增强化学屏障, 其抗炎特性亦对肠道免疫屏障有益^[16,23,24]。

2.3 肠道菌群与肠道疾病的关系

Gonçalves等^[12]和Ryan等^[25]发现, 炎症性肠病患者肠道中的促炎细菌数量较健康人群明显增多, 而抗炎细菌及能够产生丁酸的菌群(如乳酸杆菌)数量减少, 并且溃疡性结肠炎患者粪便中的念珠菌数量显著增加。可见炎症性肠病患者肠道微生物的产生存在不稳定性, 而肠道菌群的扰动会进一步加剧肠道炎症, 进而促进有害菌增殖、降低有益菌丰度, 形成一种恶性循环^[26]。另有多项研究表明, 结肠癌的发病机制与肠道菌群密切相关。Kostic等^[27]通过分析95对结直肠癌腺癌/正常组织DNA序列, 发现了结直肠癌肿瘤中具核梭杆菌的

富集, 此后, 他们通过小鼠实验进一步验证具核梭杆菌对结直肠癌的发生具有明显促进作用。

2.4 肠道菌群与代谢性疾病发生的关系

包含丁酸盐的SCFAs是肠道菌群的主要代谢产物之一。有研究通过对345名中国人的肠道菌群进行mGWAS分析, 发现2型糖尿病患者存在中度肠道微生物失调, 表现为产丁酸盐菌群的丰度下降, 各种条件致病菌增多^[14]。而Miranda等^[13]发现, 人体内产丁酸盐菌群含量与1型糖尿病的发生率呈负相关。此外, 还有相关研究表明, 肠道菌群可通过促进机体对食物内部能量的吸收、调节肠道通透性、调节内分泌系统等途径引发肥胖症^[28-30]。

3 肠道菌群对机体免疫的调节作用

3.1 肠道菌群促进免疫系统成熟

肠道微生物群在宿主免疫系统的发育和成熟中发挥至关重要的作用。肠黏膜是肠道微生物与宿主直接接触的主要场所, 也是人体内最大的免疫器官。其生理性屏障结构与肠上皮分泌的部分分子共同构成了肠黏膜的天然免疫系统。研究发现, 无菌环境饲养动物的肠黏膜免疫系统发育并不完全, 其上皮内淋巴细胞数量显著减少、隐窝结构发生改变、特化性淋巴滤泡较小、血液中免疫球蛋白浓度较低, 以及由于杯状细胞数量减少而导致黏液厚度的降低, 而将正常菌群接种至无菌动物体内能够明显改善上述免疫系统缺陷^[31-34]。位于小肠隐窝底部的潘氏细胞对肠道黏膜免疫和肠道干细胞微环境发挥了重要调节作用, 它能够产生并分泌血管生成素4(angiotensin-4, Ang4), 对肠道微生物产生杀灭作用。Hooper等^[17]的研究发现, 相较于正常小鼠, 无菌小鼠断奶后的Ang4表达并不增高, 但接种成年小鼠的正常菌群后, 其Ang4表达逐渐趋于正常。表明肠道菌群与潘氏细胞之间的相互作用对肠道先天性免疫系统的建立是有影响的。

肠道辅助性T17(Th17)细胞有助于保护黏膜屏障免受侵袭性病原体的侵害, 其分化取决于与不同共生细菌的定植, 而微生物对肠上皮细胞的黏附被证实是Th17诱导的关键线索^[35]。Sano等^[36]的

研究表明,分段丝状细菌能够促进小鼠体内Th17细胞分化,其可能与白介素6、白介素21、白介素23等细胞因子相关,而3-氧代乳酸和异乳酸可降低小鼠体内Th17细胞的分化^[37]。

3.2 肠道菌群及其代谢物影响机体免疫功能

大量研究证实,肠道菌群及其代谢物对人体免疫功能有显著影响,其中对机体影响最大的代谢产物是SCFAs。SCFAs是肠道菌群与膳食纤维的发酵产物,包括乙酸、丙酸及丁酸盐,而拟杆菌门是肠道SCFAs的主要产生者^[38]。短链脂肪酸可通过诱导肠上皮杯状细胞分化和黏液产生增强肠道化学屏障^[23]。此外,腰果酸可诱导中性粒细胞形成胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)影响肠道屏障^[39]。更有多项研究表明,SCFAs能通过激活G蛋白偶联受体GPR43和抑制组蛋白脱乙酰酶活性等途径促进Treg细胞的产生和扩增,进而维持肠道局部的免疫耐受发挥抗炎特性^[40,41]。Atarashi等^[42]研究发现,肠道菌群能影响CD4⁺ T细胞向Treg细胞或Th17细胞分化。另一项关于黑色素瘤患者的研究发现,CD4⁺、CD8⁺ T细胞在粪杆菌属(*Faecalibacterium*)高丰度者外周血中含量更高,而拟杆菌门(*Bacteroides*)高丰度者的Treg细胞及MDSC数量更多^[43]。另有研究发现,不同宿主特异性因素及其微环境可能导致SCFAs产生不同的表型,这可以解释为何相同微生物在不同疾病模型下可表现为不完全一致的免疫调控功能^[44]。

除短链脂肪酸以外,3 β -羟基-脱氧胆酸等次级胆汁酸可作用于树突状细胞,减少其免疫刺激特性,从而增加Foxp3的诱导,使外周血中Treg细胞增多^[45]。磷酸肌醇可通过控制中性粒细胞功能影响机体免疫,防止因中性粒细胞过度激活而导致的组织损伤和炎症。现有研究表明,3 β -羟基-脱氧胆酸能增强常规化疗的抗癌效果,控制癌症转移,提高生活质量^[46,47]。Donaldson等^[48]发现,脆弱拟杆菌在缺乏免疫球蛋白A的小鼠肠道中定植能力显著下降,其机制为脆弱拟杆菌能够通过调节表面结构来诱导与IgA的结合,进而在肠道内稳定定植,从而产生强大的宿主-微生物共生关系,这表明肠道菌群与免疫功能之间的作用是相互的。Chen等^[49]也进一步证实了IgA与菌群定植于肠道之

间的密切关系。

4 肠道菌群对肿瘤发生和肿瘤治疗的调节作用

肠道与多种肿瘤之间存在复杂的交互作用。不同部位的原发肿瘤可通过外泌体和激素等分泌物影响肠道干细胞微环境和肠黏膜通透性,例如肺腺癌可导致肠上皮形态发生明显改变,同时引起肠道干细胞活性下降和肠黏膜通透性降低^[50]。此外,肠道菌群及复杂的代谢产物可直接或间接影响肿瘤的发生和免疫治疗效果。

4.1 肠道菌群调控肿瘤发生

众多研究表明,肠道菌群及其代谢产物可以通过基因毒性或介导慢性炎症反应直接促进癌症的发生,肠道菌群比例失调及细菌易位可以起到间接促肿瘤发生的作用^[51]。大肠杆菌PKS基因组编码colibactin蛋白可引起细胞DNA损伤,证明细菌在结直肠癌发病过程中具有直接基因毒性作用。粪肠球菌与哺乳动物细胞共培养可导致染色体不稳定,感染巨噬细胞可诱导产生超氧化物并上调COX-2表达,从而增加共培养细胞的遗传突变率^[52]。具核梭杆菌黏附素可与上皮型钙黏蛋白结合,激活结直肠癌细胞内的 β -连环蛋白并介导炎症发生,进而诱发肿瘤细胞快速生长^[51]。通过对慢性胃炎及胃癌患者胃部菌群组成进行回顾性研究,Ferreira等^[53]发现,胃癌患者胃部菌群的多样性降低,厚壁菌门、拟杆菌门等特定肠道共生菌丰度增加。还有研究证实,慢性伤寒沙门菌副伤寒沙门菌感染与胆囊癌的发生密切相关。除定植细菌产生的局部促癌作用外,肠道菌群代谢产生的脂多糖可通过微生物相关模式分子(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)与相应细胞结合进而促进肝癌和胰腺癌发生^[54,55]。此外,Luu等^[56]关于乳腺癌的研究结果提示,肠道菌群与肿瘤的恶性程度密切相关。

4.2 肠道菌群影响放化疗疗效

已有证据表明,肠道菌群在一定程度上与多种化疗药物具有协同作用,其机制可能为诱导肿瘤细胞出现氧化应激损伤和调控免疫细胞免疫反应。铂类化合物可通过致DNA交联而诱导肿瘤细胞凋亡,而肠道细菌与免疫受体结合后可激活肿瘤相关炎症细胞产生活性氧(reactive oxygen

species, ROS), ROS破坏肿瘤细胞DNA, 从而增强铂类药物杀伤肿瘤细胞DNA的作用^[57]。Viaud等^[58]对不同小鼠接种肿瘤并给予CTX治疗后发现, 荷瘤无菌小鼠或杀灭革兰阳性菌的荷瘤小鼠对CTX治疗的反应性明显下降, 提示肠道菌群有助于促进抗癌免疫反应。

目前, 对肠道菌群能否调控及如何调控放疗效的研究报道较少。有研究表明, 菌群失调促进放疗中黏膜炎的发生和发展, 益生菌则对降低放疗毒副反应有一定促进作用。降低放疗性肠炎的发生可降低放疗中断及减量的概率, 因此, 探究肠道菌群减轻放疗不良反应的具体机制和作用靶点, 将对减少放疗引起的并发症、提高肿瘤放疗效果有重要临床意义。

4.3 肠道菌群影响免疫治疗疗效

Sivan等^[59]在小鼠肠菌移植模型中观察到, 与缺乏双歧杆菌的小鼠相比, 富含双歧杆菌的小鼠荷瘤后肿瘤生长速度减缓, 同时接受免疫治疗后肿瘤体积缩小也更加明显, 而将肠道菌群组成不同的小鼠共同饲养后肿瘤生长和免疫应答的差异均消失, 他们认为双歧杆菌刺激增强了树突状细胞的功能, 导致肿瘤微环境中CD8⁺T细胞启动和积累增加, 从而介导了这一效应。Chaput等^[60]也发现, 肠道微生物群基线水平对免疫治疗疗效有显著影响, 他们发现与基线微生物群由拟杆菌门驱动的患者相比, 基线微生物群富含粪杆菌属和其他厚壁菌门的患者具有更长的无进展生存期和总生存期。同时, 有研究者在基线和每次输注易普利姆单抗前均评估了粪便微生物群组成, 最终指出免疫治疗并不直接影响人体肠道菌群组成。另一项关于非小细胞肺癌的研究也发现, 纳武单抗治疗前后的肠道菌群的组成并未发生明显的改变^[61]。而Vétizou等^[62]认为, 在免疫治疗过程中肠道微生物组成可能因此发生显著变化。因此, 目前研究认为, 肠道菌群可显著影响肿瘤免疫治疗效果, 而免疫治疗短期内并不会影响肠道菌群组成。

Matson等^[63]分析了免疫治疗前转移性黑色素瘤患者的基线粪便样本, 结果发现, 在免疫治疗应答者的粪便样本中含有更丰富的双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、柯林斯菌(*Collinsella*

aerofaciens)和粪肠球菌(*Enterococcus faecium*)。说明粪便微生物组成和临床反应之间有密切的联系。Gopalakrishnan等^[43]检测接受免疫治疗的黑色素瘤患者的粪便微生物组样本(30例有应答者, 13例无应答者), 结果显示, 应答者的肠道微生物组的多样性和瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)相对丰度均显著增高。此外, 在关于肝癌及非小细胞肺癌的研究中, 研究者均观察到免疫治疗敏感患者具有独特的肠道微生物群, 且其肠道微生物群组成丰富度明显高于不敏感者^[61,64]。针对肠道菌群多样性对免疫治疗疗效是否存在影响的问题, Frankel等^[65]在一项关于黑色素瘤的前瞻性研究中指出, 疗效不同患者的肠道菌群多样性并无显著差异, 仅存在个别菌种丰度不同。

Xu等^[66]将CT26荷瘤小鼠分为4组, 分别使用不同的抗生素进行处理后予以免疫治疗, 结果发现, 相较于使用抗生素处理组, 未使用抗生素组中小鼠肿瘤体积明显缩小。表明使用抗生素干扰肠道菌群可对免疫治疗的疗效产生显著影响, 证实了肠道菌群在PD-1治疗中起关键作用, 同时肠道菌群是通过甘油磷脂代谢途径来调节PD-1抗体的免疫治疗潜力的。在另一项纳入了249例病例的临床研究中, 研究者发现, 接受ATB(氨苄西林+链霉素+黏菌素)的67例患者在接受免疫治疗后中位总生存(median overall survival, mOS)以及中位无进展生存(median progression free survival, mPFS)较未接受ATB患者明显缩短^[67]。Elkrief等^[68]发现, 在静脉化疗开始前30天内使用抗生素可能会对晚期黑色素瘤患者的预后产生不利影响。Pinato等^[69]对196例接受免疫治疗患者进行研究发现, 在免疫治疗前使用抗生素会使患者的总体生存率显著降低, 但在免疫治疗过程中使用抗生素则不会有明显影响, 并指出尽管在免疫治疗背景下使用抗生素似乎是安全的, 但临床医生仍应在给予抗生素治疗前仔细权衡。此外, 有研究表明, 在同种肿瘤应用不同药物的免疫治疗中, 对其产生影响的优势菌群亦不同。这对我们通过肠道菌群预测免疫治疗效果、实现个体化和精准化肿瘤免疫治疗均有指导意义^[65]。

4.4 粪群移植提高肿瘤免疫治疗效果

粪群移植(fecal microbiota transplantation,

FMT)是指将肠道菌群从一个宿主转移到另一个宿主的治疗方法。FMT与肿瘤免疫治疗结合是当前临床转化研究的一大热点,其作为一种新兴的治疗手段正在逐渐被用于治疗炎症性肠病和肿瘤等疾病。Sivan等^[59]使用不同动物中心肠道菌群组成有明显差异的小鼠进行荷瘤,发现富含双歧杆菌小鼠体内肿瘤的生长速度较缺乏双歧杆菌者缓慢,同时该小鼠免疫治疗的反应性具有更加明显的优势。研究者发现,将来自不同动物中心小鼠的粪便通过灌胃方式移植给对方后,缺乏双歧杆菌小鼠能够恢复对PD-1治疗的敏感性,同时口服双歧杆菌也能显著抑制肿瘤生长。以上现象可能与双歧杆菌促进树突细胞向肿瘤浸润、促进树突细胞成熟与激活、富集CD8⁺ T细胞和提高 γ -干扰素水平等原因有关。此外,Vétizou等^[62]研究发现,通过使用富含拟杆菌的小鼠粪便进行灌胃或直接口服拟杆菌能够使无菌小鼠恢复对CTLA-4治疗的反应性。

粪群移植能够逆转肿瘤治疗中出现的免疫耐受现象。2020年12月,Baruch等^[70]在Science杂志上发表的研究表明,临床实验入组10名转移性黑色素瘤患者作为受试者,首先使用抗生素清除肠道菌群,随后分别口服来自两名不同供体(均为在免疫治疗中获得至少一年缓解的转移性黑色素瘤患者)的粪菌胶囊并接受免疫治疗。结果显示,受试者的肠道菌群与供体的肠道菌群组成表现出一致性,并有2名患者在免疫治疗中获得了部分应答,1名患者获得完全应答。Davar等^[71]也评估了FMT联合PD-1治疗难治性黑色素瘤患者的安全性和有效性,结果显示,15例患者中有6例获得临床受益,并诱导了快速和持久的微生物群变化。以上两项研究都说明,CR供体FMT联合PD-1治疗免疫耐药的转移性黑色素瘤患者是安全可行并潜在有效的,均支持通过调节肠道微生物群来克服免疫疗法耐药性的概念。

5 总结

肠道菌群与人体健康息息相关,大量研究已证实,肠道菌群与肿瘤免疫治疗效果具有明显相关性,但其机制尚未明确。使用不同药物进行肿瘤免疫治疗时发挥影响的肠道菌群组成具有异质

性,这可能解释了为什么不同实验中观察到的优势菌群不同。使用抗生素对肠道菌群造成的扰动可影响肿瘤免疫治疗效应,这一点应当引起临床工作者的重视。

肠道菌群移植作为一种新的临床治疗手段已在炎症性肠病和肿瘤免疫治疗中呈现出积极作用。目前粪群移植逆转肿瘤免疫治疗耐药的现象仅在动物实验中得到验证,临床报道仍较少,且纳入的病例数量也并不多,还未能获得有力证据支持FMT在临床肿瘤免疫治疗中具有广泛作用。此外,在肠道菌群调控肿瘤免疫治疗的相关研究中,非常有必要明确影响免疫治疗效果的具体菌种或者肠菌代谢产物的特定成分,这样可更加有针对性地提高免疫治疗的临床疗效。随着对肠道菌群的进一步了解,我们可以通过干预肠道菌群获得更优的肿瘤免疫治疗方案,为今后肿瘤患者免疫治疗带来更多的临床获益。

参考文献

- [1] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, 2018, 562(7728): 583-588
- [2] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, 2016, 352(6285): 560-564
- [3] Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*, 2016, 123(6): 983-993
- [4] Ximenez C, Torres J. Development of microbiota in infants and its role in maturation of gut mucosa and immune system. *Arch Med Res*, 2017, 48(8): 666-680
- [5] Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 2017, 5(1): 48
- [6] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533
- [7] Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol*, 2011, 65(1): 411-429
- [8] Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ*

- [Microbiol](#), 2009, 11(10): 2574-2584
- [9] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. [Science](#), 2005, 308 (5728): 1635-1638
- [10] 王慧慧, 李寅虎, 邱创钊, 等. 1 067例不同年龄及地域人群肠道菌群特征. [中国微生态学杂志](#), 2019, 31(9): 1000-1005
- [11] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. [Cell Host Microbe](#), 2013, 14(2): 207-215
- [12] Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. [Inflammatory Bowel Dis](#), 2018, 24(3): 558-572
- [13] Miranda MCG, Oliveira RP, Torres L, et al. Frontline science: abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes. [J Leukoc Biol](#), 2019, 106(3): 513-529
- [14] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. [Nature](#), 2012, 490(7418): 55-60
- [15] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. [Lancet](#), 2003, 361(9356): 512-519
- [16] Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. [Biochem J](#), 2009, 420(2): 211-219
- [17] Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, et al. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. [Nat Immunol](#), 2003, 4(3): 269-273
- [18] 杨东明, 赵鑫婧, 赵德明, 等. 短链脂肪酸在宿主能量代谢方面的调节作用. [中国微生态学杂志](#), 2019, 31(9): 1100-1104
- [19] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. [Science](#), 2006, 312 (5778): 1355-1359
- [20] Martin FPJ, Dumas ME, Wang Y, et al. A top-down systems biology view of microbiome-mammalian metabolic interactions in a mouse model. [Mol Syst Biol](#), 2007, 3(1): 112
- [21] Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. [Exp Mol Med](#), 2018, 50(8): 1-9
- [22] 徐珍妮, 欧静, 黄灵潇, 等. 肠道菌群对小鼠放射敏感组织稳态维持和再生修复的影响. [第三军医大学学报](#), 2020, 42(20): 1978-1986
- [23] Curciarello R, Canziani KE, Docena GH, et al. Contribution of non-immune cells to activation and modulation of the intestinal inflammation. [Front Immunol](#), 2019, 10: 647
- [24] Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. [J Nutr](#), 2009, 139(9): 1619-1625
- [25] Ryan FJ, Ahern AM, Fitzgerald RS, et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. [Nat Commun](#), 2020, 11(1): 1512
- [26] Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. [Gastroenterology](#), 2017, 152(2): 327-339.e4
- [27] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. [Genome Res](#), 2012, 22(2): 292-298
- [28] Bäckhed F. Host responses to the human microbiome. [Nutr Rev](#), 2012, 70: S14-S17
- [29] 彭典, 胡卓伟, 张晓伟. 肠道益生菌 *A. muciniphila* 抗代谢性疾病的治疗学展望. [药学报](#), 2019, 54(5): 768-777
- [30] Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL, et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. [PLoS Biol](#), 2011, 9(12): e1001212
- [31] Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. [Am J Clin Nutr](#), 2001, 73(6): 1131S-1141S
- [32] Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, et al. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. [Microbiol Mol Biol Rev](#), 1998, 62(4): 1157-1170
- [33] Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora. [Am J Clin Nutr](#), 2001, 73(2): 410s-414s
- [34] Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, et al. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. [Dev Immunol](#), 1998, 6(1-2): 13-18
- [35] Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. [Cell](#), 2015, 163(2): 367-380
- [36] Sano T, Kageyama T, Fang V, et al. Redundant cytokine requirement for intestinal microbiota-induced Th17 cell differentiation in draining lymph nodes. [Cell Rep](#), 2021, 36(8): 109608
- [37] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. [Nature](#), 2019, 576 (7785): 143-148
- [38] Amato KR, Yeoman CJ, Kent A, et al. Habitat degradation impacts black howler monkey (*Alouatta pigra*) gastrointestinal microbiomes. [ISME J](#), 2013, 7(7): 1344-1353

- [39] Hollands A, Corriden R, Gysler G, et al. Natural product anacardic acid from cashew nut shells stimulates neutrophil extracellular trap production and bactericidal activity. *J Biol Chem*, 2016, 291(27): 13964-13973
- [40] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573
- [41] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455
- [42] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236
- [43] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103
- [44] Xavier JB, Young VB, Skufca J, et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer*, 2020, 6(3): 192-204
- [45] Campbell C, McKenney PT, Konstantinovskiy D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*, 2020, 581(7809): 475-479
- [46] Luo HR, Mondal S. Molecular control of PtdIns(3,4,5)P3 signaling in neutrophils. *EMBO Rep*, 2015, 16(2): 149-163
- [47] Vucenik I, Shamsuddin AKM. Protection against cancer by dietary IP₆ and inositol. *Nutr Cancer*, 2006, 55(2): 109-125
- [48] Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science*, 2018, 360(6390): 795-800
- [49] Chen Y, Yang Y, Gu J. Clinical implications of the associations between intestinal microbiome and colorectal cancer progression. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4117-4128
- [50] 徐珍妮, 欧静, 王钰, 等. Lewis肺腺癌对小鼠肠道干细胞及其微环境的影响. 第三军医大学学报, 2020, 42(12): 1155-1162
- [51] Arkan MC. The intricate connection between diet, microbiota, and cancer: a jigsaw puzzle. *Semin Immunol*, 2017, 32: 35-42
- [52] Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Semin Immunol*, 2017, 32: 43-53
- [53] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*, 2018, 67(2): 226-236
- [54] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527-539
- [55] Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356-365
- [56] Luu TH, Michel C, Bard JM, et al. Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histopathologic grade in patients with early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*, 2017, 69(2): 267-275
- [57] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 2013, 342(6161): 967-970
- [58] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976
- [59] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089
- [60] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2012
- [61] Jin Y, Dong H, Xia L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14(8): 1378-1389
- [62] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084
- [63] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108
- [64] Zheng Y, Wang T, Tu X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother cancer*, 2019, 7(1): 193
- [65] Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia*, 2017, 19(10): 848-855
- [66] Xu X, Lv J, Guo F, et al. Gut microbiome influences the efficacy of PD-1 antibody immunotherapy on MSS-type colorectal cancer via metabolic pathway. *Front Microbiol*, 2020, 11: 814
- [67] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome

- influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. [Science](#), 2018, 359(6371): 91-97
- [68] Elkrif A, El Raichani L, Richard C, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. [OncoImmunology](#), 2019, 8(4): e1568812
- [69] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. [JAMA Oncol](#), 2019, 5(12): 1774-1778
- [70] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. [Science](#), 2021, 371(6529): 602-609
- [71] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. [Science](#), 2021, 371(6529): 595-602