

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.002

肺部微生态与肺癌的关系研究进展

葛怡俊 曹超

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 曹超, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 长期从事呼吸系统疾病临床诊疗及科研工作, 逐渐在呼吸系统领域形成了具有自己特色且较为系统的研究成果。其中, 作为第一作者的一项成果被写进《中国支气管哮喘防治指南(2020年)》, 作为通信作者的一项研究被写进 *Allergy* 杂志 2020 年度全球哮喘研究进展。主持国家自然科学基金 2 项, 作为排名前三的申请人参与国家自然科学基金重点项目、国际合作重大项目等多项国家级课题。目前以第一作者或通信作者(包括共同作者)共发表 SCI 论文 30 余篇(其中 26 篇 IF>3 分, 12 篇 IF>5 分)。

【摘要】 肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。肺部微生态是位于肺部的微生物群落。随着二代测序的飞速发展, 人们发现微生物群落影响着宿主的营养、免疫、代谢和包括癌症在内的各种疾病的发生与发展。肺部微生态的失调带来持续的气道炎症和免疫反应, 影响肺癌的发生、发展。深入探索肺癌患者肺部微生态特征, 并将其应用于肺癌早期诊断、治疗及预后判断, 有利于提高肺癌的临床疗效。该文就肺部微生态在肺癌中的相关研究进行阐述。

【关键词】 肺部微生态; 肺癌; 微生物; 免疫治疗; 生物标志物

Research progress on the relationship between lung microbiome and lung cancer Ge Yijun[△], Cao Chao[△] Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China

Corresponding author, Cao Chao, E-mail: caoctor@163.com

【Abstract】 Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Lung microbiome is defined as the microbial organisms located in the lung. With rapid development of next-generation sequencing, microbiome has been found to affect the host's nutrition, immunity, metabolism and the occurrence or development of diseases including cancer. Dysbiosis of lung microbiome causes persistent airway inflammation and immune disorders, which affects the occurrence and development of lung cancer. In-depth exploration of lung microecological characteristics of lung cancer patients can be applied to early diagnosis, treatment and prognosis of lung cancer, which is beneficial to improve clinical efficacy of lung cancer. In this article, research progress on lung microbiome in lung cancer was reviewed.

【Key words】 Lung microbiome; Lung cancer; Microorganism; Immunotherapy; Biomarker

肺癌是位于全球癌症相关死亡首位的恶性肿瘤^[1]。2020年中国新发肺癌病例达82万人, 但我国肺癌的5年生存率仅有从16.1%~19.7%的小幅上升, 肺癌的早期诊断、规范化治疗是改变这种局面的重点和难点^[2,3]。肺癌与肺部微生态的关系是当前研究的热点。早期人们认为健康的肺应该是无菌的, 然而随着高通量测序技术的不断进步, 人们发现肺部蕴藏着丰富且彼此之间交流频繁的微生物群落^[4]。研究显示, 肺部特定的微

生物或微生态特征在肺癌的发生、发展中发挥作用, 并通过相关的分子生物机制影响肺癌患者的治疗和预后^[5]。关于肺部微生态对肺癌发生、发展的作用机制及在肺癌诊治过程中的临床价值尚未完全明确, 本文将就相关内容进行阐述。

一、肺部微生态概念

肺部微生态是存在于肺部的特定微生物, 在生态学范畴内这一概念还包括这些微生物的遗传

基金项目: 宁波市科技计划项目科技创新 2025 重大专项 (2019B10037)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部(葛怡俊); 315010 宁波, 宁波市第一医院呼吸与危重症科(曹超)

通信作者, 曹超, E-mail: caoctor@163.com

信息和微生物间的交互^[6]。随着现代分子技术的进步,“正常的肺部是无菌的”这一概念早已被否定,现有研究表明,无论是患有肺部疾病人群还是健康人群,其下呼吸道均存在细菌群落。既往研究表明健康个体肺部微生物主要来源为上呼吸道,下呼吸道以拟杆菌门微生物和厚壁杆菌门微生物为主,占优势的菌属包括普雷沃菌属、韦荣球菌属和链球菌属^[7-8]。在病理状态下,肺部疾病诱发的病理进程改变了微生物的生长条件,这种改变促进优势微生物群落的转化,从而使肺部微生态发生紊乱并进一步诱发其他病理进程,这种无节制的“恶性循环”是肺部疾病发生、发展的关键因素^[8]。

二、肺癌患者的肺部微生态特征

1. 肺癌患者肺部微生态的优势菌属

国内外研究表明,肺癌患者具有与其他人群相区别的肺部微生态特征,这种肺部微生物群落的差异提示肺部微生物群落与肺癌的关联。Xia等^[9]采集了来自肺癌患者、原发性肺结核患者和社区获得性肺炎患者的支气管肺泡灌洗液进行高通量测序,结果显示三者肺部微生物群落均以厚壁菌门、拟杆菌门、变形杆菌门、放线菌门和梭菌门为主,肺癌组患者与社区获得性肺炎组患者的下呼吸道微生物在属水平上存在较大差异,与社区获得性肺炎组相比,肺癌组有包括奈瑟菌属、巨单胞菌属等在内的22个菌属富集。

2. 肺癌患者与非肺癌人群的菌属差异

Liu等^[10]从24例孤立性占位肺癌患者(癌变部位和对侧非癌变部位的配对样本)和18例接受支气管镜检查的健康对照中收集受保护的支气管刷样本,并通过16S rRNA扩增子测序分析,发现健康对照组肺部的微生物多样性最高,而肺癌患者肺部的微生物多样性偏低,尤其是在病变所在侧。进一步分析发现链球菌属微生物在肺癌患者下呼吸道富集,而健康人群下呼吸道占优势菌属则为葡萄球菌属。另一项以肺部占位性病变患者支气管肺泡灌洗液为基础的研究显示:与良性肿瘤组相比,恶性肿瘤组中厚壁菌门微生物和螺旋体菌门微生物占优势^[11]。尽管不同研究中的肺癌患者肺部微生态特征并不完全相同,但肺癌患者与非肺癌人群之间的肺部微生态特征差异是客观存在的。

3. 肺癌患者肺部微生态与临床特征的关联

此外,微生物群落还与患者的吸烟状况、病理类型、基因差异等有一定联系。Greathouse等^[12]对143份肺癌病例和33份对照病例的肺组织进行细菌基因测序,并用癌症基因图谱中的RNA序列进行验证,结果显示嗜酸菌属微生物在吸烟者下呼吸道富集,并且在同时携带TP53突变的鳞状细胞癌病例中更显著,研究人员认为可能是携带TP53突变的鳞状细胞癌患者具有较差的上皮屏障功能,使得嗜酸菌属更容易在肺上皮定植。Wong等^[13]受此启发,利用癌症基因组图谱数据库发现不同年龄、性别亚组肺癌患者间肺部微生态存在差异,突出了在研究肺癌患者肺部微生态的特征中考虑性别、年龄等因素的重要性,后续又对微生态特征与免疫细胞浸润、基因组改变、患者生存率等临床特征进行了相关性分析,对肺癌的临床诊治及预后评估具有提示作用。

三、肺部微生态在肺癌中的作用机制

1. 微生物调节炎症途径

慢性炎症会增加癌症的发生风险,大约25%的癌症与炎症相关^[14]。微生物和细菌产物通过诱导炎症反应在肺癌的进展中起着作用。流行病学表明,肺结核病会增加肺癌的发生风险^[15]。一项研究验证了肺结核合并肺癌患者血清中Toll样受体2的高表达,结核分枝杆菌感染可能促进Toll样受体2上调诱导IL-6、IL-17、IL-22等炎症因子,从而增强癌细胞的生长和转移能力^[16]。另外长期暴露于结核抗原可能导致CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞受抑制,并最终造成T淋巴细胞耗竭,而T淋巴细胞耗竭是机体防御感染和恶性肿瘤能力下降的重要因素^[17]。Jungnickel等^[18]发现注射肺肿瘤细胞的小鼠先后暴露于香烟烟雾和副流感嗜血杆菌,暴露于副流感嗜血杆菌组的小鼠肺部转移的结节较对照组增多、增大,进一步研究显示副流感嗜血杆菌通过Toll样受体2/4上调IL-17C的表达,诱导中性粒细胞在肿瘤的聚集,从而促进肿瘤发展。此外,由微生物诱导的炎症细胞可以通过活性氧和氮的产生来诱导DNA损伤和基因组不稳定,同时诱导增殖和血管生成,促进肿瘤的发展^[19]。

2. 微生物影响免疫反应

肺部微生物是人类免疫系统发展的重要组成

部分,在肺微环境中的免疫调节中发挥关键作用^[20]。Tsay等^[21]对收集的健康人、肺癌患者和肺部良性肿瘤患者的气道毛刷样品进行16S rRNA测序和转录组测序,发现肺癌组患者下呼吸道富含在口腔中同样富集的链球菌属和韦荣球菌属微生物,经过体外细胞及动物实验验证,证明口腔共生菌如链球菌属、普雷沃菌属和韦荣球菌属微生物等促进了肺泡上皮细胞中与肺癌进展相关的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、胞外信号调节激酶(ERK)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)等信号通路上调,而ERK/MAPK和PI3K/蛋白激酶B(AKT)等相关炎症信号通路免疫逃逸相关。有趣的是,偶尔误吸口腔共生菌链球菌属微生物诱导的Th17反应可以降低机体对口腔共生菌的易感性,从而达到预防因口腔共生菌导致的肿瘤发生的效果^[22]。 $\gamma\delta$ T淋巴细胞被认为是宿主先天免疫的重要效应和调节细胞,在病原体入侵时发挥作用^[23]。Jin等^[24]的研究发现,肺癌小鼠的肺部总细菌负荷增加而细菌多样性减少,并与肿瘤进展相关,进一步实验证明局部的细菌通过刺激IL-1 β 和IL-23生成,诱导V γ 6⁺V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T淋巴细胞的增殖和活化,产生IL-17和其他效应分子从而促进肺癌细胞增殖。这也解释了对具有致癌突变的小鼠进行无菌或抗生素处理可以使它们免受肿瘤侵害的现象。

3. 微生物代谢

微生物对宿主代谢的影响已经在肠道微生物中得到了充分的体现。Loo等^[25]的研究证明肥胖会诱发肠道微生物群的变化,转移的代谢物和组分驱动环氧酶2(COX2)途径抑制抗肿瘤免疫,最终促进肝癌进展。肺部微生物也可能产生有毒代谢产物,通过激发相关通路促进肺癌进展。Apopa等^[26]发现肺腺癌组织中蓝藻菌属微生物丰度升高,由此释放的微囊蓝藻毒素使得Toll样受体分子水平降低、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶1水平升高,与肺癌发生的炎症途径相关。另一项稍早的研究证实,颗粒链球菌通过参与多胺类如腐胺与聚胺等的代谢途径影响肺癌进展,多胺类的降解还与细胞周期有关^[27]。

综上所述,肺部微生物组的稳态失衡可能通过控制宿主的炎症反应和影响各种免疫途径来促进肺癌的发展,同时微生物的代谢产物也可能对肺癌进展产生影响。

四、肺部微生态在肺癌中的临床应用价值

1. 诊断价值

肺癌的早期诊断对预后至关重要,现有研究已经证明肺癌组织与非癌组织微生物群存在差异,将此引入相关肺癌诊断模型是有益的临床尝试。Marshall等^[28]对近400例吸烟者的气道毛刷样品进行微生物组分析,结合这部分吸烟者随访10年是否发生肺癌的结果,建立了具有较好效能的预测吸烟者肺癌发生的模型,这表明利用液体活检技术对吸烟等有肺癌高危因素的人群进行微生物组学相关的肺癌预测具有一定的价值。Lee等^[11]前瞻性收集了28例因肺部具有占位性病变而进行支气管镜检查患者的支气管肺泡灌洗液,最终20例患者确诊为肺癌,而8例患者确诊为肺部良性肿瘤,进行以16S rRNA为基础的二代测序后,发现两者的肺部微生物群落构成存在差异:与良性肿瘤患者相比,肺癌患者的下呼吸道中韦荣球菌属、巨球型菌属、奇异菌属和月形单胞菌属等4种菌属的丰度增加。随后该团队根据韦荣球菌属和巨球型菌属微生物在肺癌患者中富集的特点构建了具有高分类潜力[受试者操作特征(ROC)曲线下面积0.888]的肺癌诊断模型,体现了韦荣球菌属和巨球型菌属微生物作为肺癌预测生物标志物的意义。类似地,前文所述的Liu等^[10]根据肺癌组内链球菌属微生物含量高于对照组这一发现,构建了以链球菌属微生物为基础的肺癌诊断模型(ROC曲线下面积0.693)。另有研究团队则初步进行了肺癌与对照组的微生物组学相关的差异分类,这些模型的构建或差异分类为临床诊断肺癌提供了参考^[12,29]。

2. 预后预测

肺部微生物组还应用于肺癌预后的预测。Peters等^[30]对II期非小细胞肺癌患者的癌组织和远处正常组织进行16S rRNA基因测序,同时检测了外周血的免疫基因表达并进行了中位时间达到4.8年的随访,结果显示:正常组织中拟杆菌目和梭状芽孢杆菌目的富集以及癌组织中放线菌目和假单胞菌目的富集与预后不良相关,而正常组织中若伯克霍尔德菌目和奈瑟菌目占优则提示预后较好。在对肺癌复发风险的预测上,微生物组生物标志物对短期(1年)预测的贡献更大,而基因生物标志物对长期(2~5年)预测的贡献更大。

3. 疗效评估与提升

区别于传统的化疗、放疗等抗肿瘤治疗,免疫治疗通过干预自身免疫系统,提高机体的抗肿瘤免疫反应,从而达到对抗肿瘤的目的。随着对微生物群落与免疫研究的不断深入,人们发现微生物群落在宿主免疫系统的诱导、驯化和功能中扮演着重要角色^[31]。微生物群落影响宿主细胞释放特定细胞因子从而产生促炎或抗炎环境,免疫微环境的变化影响着免疫治疗的疗效^[32]。作为免疫检查点抑制剂(ICB)的抗程序性死亡蛋白-1及其配体是肺癌免疫治疗的利器,但并不是所有患者都能得到较好的临床获益。在一项前瞻性研究中,研究者纳入了69例单独使用免疫检查点抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者,采集患者粪便分析肠道微生物群落并进行随访,结果显示抗生素的使用与患者对ICB的反应与存活率无关。该研究还发现免疫治疗疗效佳的患者肠道微生物群落中考拉杆菌属微生物占优,而小杆菌属微生物在肠道的富集则与免疫治疗预后不良相关,这些发现为非小细胞肺癌的免疫治疗提供了新的预后预测生物标志物^[33]。Routy等^[34]发现晚期非小细胞肺癌、尿路上皮癌、肾癌在免疫治疗期间接受抗生素治疗的患者总生存期和肿瘤复发时间较未接受抗生素治疗患者均缩短,通过对患者粪便的宏基因组分析发现抗生素治疗消耗了肠道中与免疫治疗效果高度相关的嗜黏蛋白阿克曼菌和海氏肠球菌;在体外动物实验中,团队向黑色素瘤小鼠肠道中移植了相应的细菌,结果显示细菌通过增加T淋巴细胞在小鼠肿瘤处的募集提高了免疫治疗的疗效。Nyein等^[35]的回顾性研究也表明抗生素或化疗药物的使用破坏了肠道微生物群落,降低了晚期非小细胞肺癌患者的免疫治疗效果。另一项动物实验发现,对无菌处理的肿瘤转移小鼠进行粪便微生物群或双歧杆菌移植后,肠道微生物群落通过影响环状RNA表达以调节相应微RNA的水平从而抑制小鼠癌细胞的肺转移^[36]。虽然先前研究多聚焦于肠道微生态与免疫治疗,随着肺部微生态研究的推进,肺部微生态在免疫治疗临床价值也逐渐显现。一项动物实验表明,通过抗生素或益生菌气溶胶疗法调节肺部微生物群落,抑制了黑色素瘤小鼠的肿瘤肺转移,研究者发现这种肺部微生物群落调节方式使得小鼠肺部T淋巴细胞和自然杀伤细胞活化增强而调节性T

淋巴细胞减少,前者是机体杀伤肿瘤的关键^[37]。

综上所述,肺部微生态为肺癌的早期诊断、疗效评估和预后预测提供了潜在的生物标志物,挖掘肺部微生态与肺癌间的联系对临床诊疗大有裨益。

五、结 语

现有研究表明肺部微生态与肺癌存在密切联系。肺部微生态的失调诱导局部免疫环境紊乱和DNA损伤,进一步招募的炎症细胞和聚集的炎症因子激活下游炎症信号分子通路,促进肺癌的发生、发展。但仍有很多问题亟待解决,寻找潜在的微生物作为肺癌诊断、预后分析和疗效评估的生物标志物,并厘清特定微生物与肺癌之间联系的生物分子机制是关键。肺部微生物组学研究还处于起步阶段,迄今为止的大多数研究的规模较小,各研究间的同质性较差,需要大型的、多中心的纵向研究来进一步明确肺癌与肺部微生态之间的关联,相信在不远的将来,对肺癌与肺部微生态的研究可以开辟肺癌诊疗的新道路。

参 考 文 献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72 (1): 7-33.
- [2] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer Commun*, 2022, 42 (10): 937-970.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health*, 2018, 6 (5): e555-e567.
- [4] O'Dwyer D N, Dickson R P, Moore B B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol*, 2016, 196 (12): 4839-4847.
- [5] Bou Zerdan M, Kassab J, Meouchy P, et al. The lung microbiota and lung cancer: a growing relationship. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (19): 4813.
- [6] Zhao Y, Liu Y, Li S, et al. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147 (8): 2177-2186.
- [7] Huang J, Huang J. Microbial biomarkers for lung cancer: current understandings and limitations. *J Clin Med*, 2022, 11 (24): 7298.
- [8] Dickson R P, Erb-Downward J R, Martinez F J, et al. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78 : 481-504.
- [9] Xia X, Chen J, Cheng Y, et al. Comparative analysis of the lung

- microbiota in patients with respiratory infections, tuberculosis, and lung cancer: a preliminary study. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12 : 1024867.
- [10] Liu H X, Tao L L, Zhang J, et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer*, 2018, 142 (4) : 769-778.
- [11] Lee S H, Sung J Y, Yong D, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*, 2016, 102 : 89-95.
- [12] Greathouse K L, White J R, Vargas A J, et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biol*, 2018, 19 (1) : 123.
- [13] Wong L M, Shende N, Li W T, et al. Comparative analysis of age- and gender-associated microbiome in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma. *Cancers*, 2020, 12 (6) : 1447.
- [14] Yang S, Huang Y, Zhao Q. Epigenetic alterations and inflammation as emerging use for the advancement of treatment in non-small cell lung cancer. *Front Immunol*, 2022, 13 : 878740.
- [15] Ho J C M, Leung C C. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer*, 2018, 122 : 83-87.
- [16] Zhang M, Zhou Y, Zhang Y, et al. High Expression of TLR2 in the serum of patients with tuberculosis and lung cancer, and can promote the progression of lung cancer. *Math Biosci Eng*, 2020, 17 (3) : 1959-1972.
- [17] Khan N, Vidyarthi A, Amir M, et al. T-cell exhaustion in tuberculosis: pitfalls and prospects. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43 (2) : 133-141.
- [18] Jungnickel C, Schmidt L H, Bittigkoffer L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth. *Oncogene*, 2017, 36 (29) : 4182-4190.
- [19] Maddi A, Sabharwal A, Violante T, et al. The microbiome and lung cancer. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (1) : 280-291.
- [20] Ramírez-Labrada A G, Isla D, Artal A, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy. *Trends Cancer*, 2020, 6 (2) : 86-97.
- [21] Tsay J C J, Wu B G, Sulaiman I, et al. Lower airway dysbiosis affects lung cancer progression. *Cancer Discov*, 2021, 11 (2) : 293-307.
- [22] Wu B G, Sulaiman I, Tsay J C J, et al. Episodic aspiration with oral commensals induces a MyD88-dependent, pulmonary T-helper cell type 17 response that mitigates susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (9) : 1099-1111.
- [23] Ivanov I I, Tuganbaev T, Skelly A N, et al. T cell responses to the microbiota. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40 : 559-587.
- [24] Jin C, Lagoudas G K, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma \delta$ T cells. *Cell*, 2019, 176 (5) : 998-1013.e16.
- [25] Loo T M, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov*, 2017, 7 (5) : 522-538.
- [26] Apopa P L, Alley L, Penney R B, et al. PARP1 is up-regulated in non-small cell lung cancer tissues in the presence of the cyanobacterial toxin microcystin. *Front Microbiol*, 2018, 9 : 1757.
- [27] Damiani E, Wallace H M. Polyamines and cancer. *Methods Mol Biol*, 2018, 1694 : 469-488.
- [28] Marshall E A, Filho F S L, Sin D D, et al. Distinct bronchial microbiome precedes clinical diagnosis of lung cancer. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1) : 1-6.
- [29] Yu G, Gail M H, Consonni D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*, 2016, 17 (1) : 163.
- [30] Peters B A, Pass H I, Burk R D, et al. The lung microbiome, peripheral gene expression, and recurrence-free survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Genome Med*, 2022, 14 (1) : 121.
- [31] Belkaid Y, Harrison O J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 2017, 46 (4) : 562-576.
- [32] Inamura K. Roles of microbiota in response to cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol*, 2020, 65 : 164-175.
- [33] Zhang F, Ferrero M, Dong N, et al. Analysis of the gut microbiota: an emerging source of biomarkers for immune checkpoint blockade therapy in non-small cell lung cancer. *Cancers*, 2021, 13 (11) : 2514.
- [34] 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.
- [35] Nyein AF, Bari S, Hogue S, et al. Effect of prior antibiotic or chemotherapy treatment on immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1) : 101.
- [36] Zhu Z, Huang J, Li X, et al. Gut microbiota regulate tumor metastasis via circRNA/miRNA networks. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1) : 1788891.
- [37] Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: a strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. *Cell Rep*, 2018, 24 (13) : 3528-3538.

(收稿日期: 2023-06-07)

(本文编辑: 林燕薇)