

· 综述 ·

微生物群在癌症发展及治疗中的进展

闫新望, 刘瑞娟

(济宁市第一人民医院 呼吸内科, 山东 济宁 272100)

摘要: 随着测序技术的迅猛发展, 我们可以更加深入的研究和探讨肿瘤和宿主基因组及微生物群之间的关系。现有证据显示微生物群可能赋予某些癌症易感性, 或参与癌症的发生发展, 直接致癌, 或影响癌症的治疗, 也可能影响治疗相关毒性, 同时癌症的治疗也反过来影响微生物群的变化。因此, 微生物群在癌症中的作用日益受到我们的关注。

关键词: 肿瘤; 治疗; 肠道微生物群; 微生物群

中图分类号: R739.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-583X(2019)08-0764-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2019.08.019

宿主微生物群不仅与正常生理功能存在密切联系, 同时微生物群落内环境平衡紊乱(失调)与病理状况也密切相关^[1], 在癌症发生发展中, 微生物群可能通过促进黏膜炎症或引起全身失调直接致癌, 同时在调节癌症免疫治疗反应中起作用^[2], 肿瘤微环境中微生物群落有助于提高治疗效果^[3]。目前微生物群的研究已应用于人类疾病的相关领域并取得了成功^[4]; 然而, 微生物群在治疗中的作用及其意义的研究尚未完全展开。在此, 我们强调了菌群对健康和疾病的连续性的影响, 讨论了微生物群在肿瘤治疗中的调节作用, 以及调节是否可能作为传统抗癌治疗的一个可行的辅助。

1 微生物群和癌症发展

肠道微生物对健康和疾病的影响越来越受到认可, 对于癌症也是如此, 某些细菌和病毒与细胞发育不良和致癌作用有关。胃癌和黏膜相关的淋巴瘤(MALT淋巴瘤)的致癌肠道细菌伤寒沙门氏菌^[5]和幽门螺杆菌^[6], 其机制主要为慢性炎症状态; 还有直接的遗传毒性作用, 可改变关键的细胞内信号通路, 调节生长和黏膜细胞增殖^[7]。肠道微生物群普遍发育不良及生态失调可能致癌^[8]。在大型酶控制研究中, 抗生素的重复疗程与多种胃肠道和非胃肠道肿瘤的发生都有关^[9]。

肠道生态失调在结肠直肠癌(CRC)的发展过程中起促进作用^[10], 病变部位的微生物群明显不同于相邻的健康黏膜^[11], 有研究表明, CRC患者的粪便移植可诱导息肉形成, 改变小鼠的局部免疫环境^[12]。不同的细菌物种产生的作用不同, 刺激炎症状态, 诱导促炎毒素, 增加活性氧物种的产生^[13], 信号通

路^[14]的改变, 预防抗肿瘤免疫功能的作用^[14-15]。慢性炎症状态本身可能导致生态失调, 促进某些细菌(大肠杆菌)的累积, 或者在小鼠中产生直接遗传毒性的代谢物(通过空肠弯曲杆菌产生的细胞致死性扩张毒素)诱导致癌作用^[16]。最后, 具核梭杆菌的成分(FadA黏附复合物), 可激活人结肠癌细胞系中的 β -连环蛋白-Wnt信号通路, 导致致癌转录变化^[17-18]。

肠道微生物群与肝细胞癌(HCC)也有关系^[19]。通过门静脉系统肝脏会接触肠道细菌成分及其代谢产物和副产物, 导致炎症诱发肝脏毒性, 可能直接致癌。例如, 微生物将肝脏产生的原发性胆汁酸改变为继发性胆汁酸, 可导致DNA损伤, 肝毒性和致癌作用^[20]。此外, 原发性和继发性胆汁酸的平衡改变了自然杀伤(NK)T细胞的浓度, 导致小鼠模型中的肿瘤生长^[21]。肠道微生物群与感染性肝炎和肥胖以及非酒精性肝炎(NASH)病理学的发展有关, 所有这些都可能导致肝硬化, 促进HCC的发展。

肠道微生物群在乳腺癌中的作用^[22], 主要是促进致癌作用类固醇(雌激素)代谢, 改变循环雌激素和植物雌激素的分布^[23]; 影响能量代谢和抗肿瘤免疫功能^[24]。

口腔微生物群从健康微生物到致病微生物的转变可导致口腔疾病, 如龋齿, 牙周病和癌症^[25]。研究发现能改变口腔微生物群的牙周疾病是肺癌的危险因素之一^[26-27]。

2 肿瘤内微生物群和癌症

肿瘤内细菌影响患者预后的直接证据较少, 但很可能对癌症的治疗产生一定影响。肿瘤内细菌具有代谢活性; 常见的细菌可以改变化疗药物的化学结构, 通过增加或减少改变它们的活性, 从而改变有效局部浓度^[28-29]。在胰腺肿瘤中发现

通信作者: 闫新望, Email: yxw1014@163.com

Gammaproteobacteria 的表达可以灭活吉西他滨的胞苷脱氨酶同工型,从而降低药物的局部浓度,导致其耐药性^[29-30]。肿瘤微生物群对癌症反应的影响不仅仅限于酶活性,梭杆菌可能通过激活癌细胞上的 TLRs 以及随后肿瘤内某些微小 RNA 的丢失和自噬的启动来提高对 CRC 化疗的耐药性^[31]。

肿瘤环境中细菌可以对癌症进行免疫调节。一些证据表明肿瘤环境中细菌可产生免疫刺激作用;也能产生免疫抑制微环境。在临床前模型中,通过瘤内先天免疫细胞(PRR)识别细菌可激活促炎细胞因子的产生,促进各种免疫细胞的进入并改善抗原呈递,从而增强抗肿瘤免疫功能^[32-33]。目前免疫疗法的目标就是肿瘤内细菌可以改变癌细胞上的配体和受体的表达。相反,它们也被证明是具有免疫抑制作用,他们可以招募骨髓来源的抑制细胞(MDSCs)并增加免疫抑制细胞因子的产生或激活替代性免疫检查点,从而产生非细胞溶解反应^[34-35]。梭杆菌属的 Fap2 蛋白可以阻止 T 细胞免疫受体与 Ig 和 ITIM 结构域(TIGIT)介导的 NK 细胞活化,屏蔽结肠腺癌细胞免受 NK 细胞介导的杀伤^[15]。减少胰腺癌瘤内细菌负荷的抗生素治疗方案,可以抑制细胞的募集和增加先天效应细胞的募集并增加细胞溶解性 T 细胞活性^[34]。一些研究现已证明瘤内细菌对 CRC 和胰腺癌的治疗反应有害^[13]。

3 微生物群和癌症治疗

粪便肠道移植(FMT)被用来治疗癌症。最初使用 FMT 大约在 2000 年前,当时中国研究人员口服“黄汤”(健康个体的粪便浆)用于治疗严重腹泻。第二次世界大战期间也采用了这种方法,该地区的德国士兵和游牧民族用骆驼粪便治疗严重的痢疾。1958 年,艾森曼用粪便保留灌肠法治疗暴发性假膜性肠炎(IARHEMA)患者后,人们对这种疗法产生了浓厚兴趣。在过去的 10 年中,FMT 在抗艰难梭菌感染(CDI)的治疗中得到了更广泛的应用,应答率很高^[36]。FMT 可通过结肠镜检查、灌肠或口服(通过鼻胃管或口服胶囊)等多种途径治疗。CDI 对 FMT 的应答率随着方法的不同而不同,结肠镜或灌肠给药的应答率最高,其次是鼻胃管给药和口服胶囊^[36]。FMT 对于癌症的治疗,主要通过重建肠道菌群,改善胆汁酸代谢和调节免疫治疗来实现。

“益生菌”是指细菌或活细菌的组合,食用足够的量时对宿主的健康有益^[37]。一些研究证实益生菌在 CRC 发育和进展中有潜在的积极作用^[38],但在某些使用相同益生菌的情况下,也有其他研究发现了肿瘤外显率和多样性增加^[39]等有害作用。对手术前

的乳腺癌患者中进行益生菌研究,重点关注微生物群、肿瘤微环境中菌群、短期益生菌治疗后 CD8 + T 淋巴细胞的密度变化,研究表明这些组成变化可能会影响患者的预后。在浅表性膀胱癌患者中进行经尿道电切术,然后腹腔注射表阿霉素,完成治疗后 1 年内口服乳酸杆菌制剂可改善无复发生存率^[40]。另一项回顾性研究证明了之前的一些可能的影响摄入发酵乳制品可降低患膀胱癌的风险。许多试验表明益生菌补充剂对膀胱癌患者有效。除了关注益生菌对治疗反应的影响外,临床试验还关注益生菌对治疗相关毒性的影响^[28, 41],研究显示结肠癌患者接受氟尿嘧啶(5-FU)与鼠李糖乳杆菌^[42]共同给药有助于口腔黏膜炎的改善及腹泻好转。在炎症诱导的结肠肿瘤的小鼠模型中,益生菌补充剂可降低肿瘤细胞增殖和肿瘤数量,下调 NF- κ B 活化并促进肠道中的益生共生细菌^[43]。小鼠黑色素瘤模型中另一项有趣的研究表明,雾化益生菌治疗可以促进针对肺转移的免疫,显示微生物组调节的另一种递送方法^[44]。患有乳腺肿瘤的小鼠施用嗜酸乳杆菌改变细胞因子产生并减少肿瘤生长,可能改变肠道,肿瘤或其他位置的微生物组^[45]。最近在结肠癌发生的小鼠模型中的工作表明,口服摄入含有瑞士乳杆菌的益生菌补充剂可以减少产生 IL-17 的 T 细胞并抑制增生和肿瘤形成,可能是通过改变肠道微生物组^[43]。

在治疗策略中,目前正在探索利用噬菌体调节微生物群来治疗疾病。噬菌体是感染细菌的病毒,是肠道病毒体^[46]中含量最丰富、最具多样性的成员,它们可以被用于以非常精选的方式杀死细菌。在临床前模型中,噬菌体对特定细菌类群的靶向作用与抗生素相同,对共生的非靶向细菌的破坏较小^[47]。有趣的是,最近的研究表明噬菌体实际上也可以以其他方式塑造肠道微生物群,并且在一定程度上有助于 FMT 对 CDI 的疗效^[48]。然而,还需要进一步研究,以了解这些药物的作用机制和可能的耐药性、安全性,对正常菌群和免疫系统的潜在影响^[49]。

微生物群增强化疗效果。在临床前模型中,肠道和其他部位的微生物群被证明影响一系列化疗的反应^[50-52]。促进磷酸胺的化疗效果,与增加肠道通透性有关,允许细菌易位,从而使 T 辅助 17(T H 17)细胞在细胞固有层和效应淋巴结中成熟,促进抗肿瘤作用^[50]。肿瘤微环境促炎细胞表达的微生物依赖性变化和骨髓细胞产生活性氧物质对于局部 CpG oligonucleotide 疗法和奥沙利铂产生明显影响^[51]。

微生物在癌症免疫治疗方面。美国 MD 安德森

癌症中心的研究人员分析了112例接受抗PD-1免疫疗法的患者的口腔与肠道菌群。发现对PD-1药物有效的人(免疫疗法应答者)与无效的人(不应答者),他们的肠道菌群的多样性和组成存在明显不同。应答者肠道细菌的合成代谢通路更为丰富,系统免疫力与抗肿瘤免疫力也更强。芝加哥大学的研究团队对比了转移性黑色素瘤患者接受免疫疗法前后的肠道菌群变化,结果发现体内有几种菌发生了明显变化,对免疫疗法有反应的患者体内长双歧杆菌,产气柯林斯菌和屎肠球菌更多。他们再把这些细菌分离出来然后移植给小鼠时,小鼠的T细胞反应更强,免疫疗法的效果也更好^[53]。最新研究通过对接受过PD-1抑制剂治疗的癌症患者,再次证明了肠道微生物在免疫治疗中起着非常重要的作用,在治疗前或治疗中使用过广谱抗生素的人会造成肠道菌群的紊乱,最终导致PD-1抑制剂的药效极大降低。最新研究报道了11株菌株肠道微生物联合体能够增强CD8+T细胞的水平,增强由它介导的抗肿瘤免疫反应,其抑制肿瘤进展的效果与免疫检查点抑制剂持平,甚至更好。两者联合使用时,抗肿瘤效果更加优秀^[54]。

微生物群用于调节癌症治疗毒性。移植物抗宿主病(GVHD)发生在移植物的供体细胞(最常见的是T细胞)与患者的主要组织相容性复合物交叉反应时,产生与免疫相关的毒性,表现在皮肤,胃肠道和其他部位^[55]。这具有极高的发病率和死亡率。随着测序技术的不断改进,我们对微生物群特定成分在GVHD毒性中的作用有更进一步的了解。几种肠道细菌可能对癌症免疫疗法的毒性具有保护作用,例如免疫疗法诱导的小鼠模型中可以消除病理学的双歧杆菌^[56-57]。一些细菌类群也可能与有利的反应和毒性相关,包括免疫疗法和免疫疗法诱导的结肠炎的厚壁菌门^[57];因此,解除这些影响至关重要。临床前模型显示肠道微生物群在奥沙利铂的作用中发挥双重作用,通过增加背根神经节中的活性氧和促炎细胞因子^[58],促进肿瘤细胞毒性和机械痛觉过敏,这是一种常见的化疗相关并发症。

抗生素调节肠道和其他微生物群以影响人类健康和疾病,一些研究表明广谱抗生素的使用与肠道微生物群的深刻变化有关^[59],最近引人注目一项研究表明,转移性肾细胞癌(RCC)或非小细胞肺癌(NSCLC)患者如果在开始治疗前或刚开始治疗后接受抗生素治疗,其生存率明显较差。另一项研究表明,在慢性淋巴细胞白血病(CLL)的环磷酰胺治疗或复发淋巴瘤的顺铂治疗的同时,接受抗革兰阳性

抗生素的患者总体反应率较低,降低了总生存率^[60]。

癌症治疗的所有方面可能反过来影响微生物群。化疗可引起严重的生态失调,并影响多种代谢途径^[30, 61]。在化疗过程中经常会使用多种抗生素,也会影响微生物群;这一点非常重要,因为目前几项研究中同时进行的抗生素治疗已显示出对癌症免疫治疗结果的负面影响^[59]。除此之外,在手术的背景下,可以通过施用药理学(抗生素)和(或)渗透性肠道制剂来破坏肠道微生物群^[62]。放射治疗还可能通过破坏肠道和(或)结肠黏膜,改善胆汁盐的吸收和改变粪便频率来影响肠道菌群^[63]。

4 微生物群在临床治疗中的未来方向

越来越清楚的是,共生微生物群促进整体免疫^[64]。此外现在有证据表明,这些微生物可能通过肿瘤微环境中局部存在的直接影响或通过远处微生物群(如肠道和皮肤)的系统影响,赋予对某些癌症的易感性。后者尤其与肠道微生物群调节对传统化疗药物和免疫疗法的毒性反应的能力有关,并可能影响患者预后。对特定肿瘤类型内细菌的全面了解以及对每种细菌的特定酶和细胞活性的深入了解刚刚开始,但我们期待在未来,有可能开发出新型抗癌剂。对于菌群在免疫治疗方面,未来考虑抗生素联合免疫疗法,调节菌群组成及功能来改善免疫治疗,开发菌群作为预后标志物。目前正在努力开发下一代生物疗法,涉及单个或多个菌种联合体,具有很强的科学依据。许多生物技术公司和大型制药公司的分支机构一样,正致力于这方面的工作。

这一领域还很年轻,我们还面临许多悬而未决的问题,特别是关于作用机制以及在介导抗肿瘤作用和整体健康方面最重要的确切细菌种类或细菌群。从基础研究和转化研究到临床研究和流行病学分析,各个层次的研究都有巨大的机会,可以共同促进我们对这一复杂生态系统的理解。随着我们在治疗癌症和其他疾病方面的进展,需要制定多方面的策略来监测和调节这些因素,以优化健康和有效治疗疾病。

参考文献:

- [1] Zitvogel L, Daillere R, Roberti MP, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(8): 465-478.
- [2] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 97-103.
- [3] Celler LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine [J]. Science, 2017, 357(6356): 1156-1160.

- [4] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2): 88-96.
- [5] Di Domenico EG, Cavallo I, Pontone M, et al. Biofilm producing salmonella typhi; chronic colonization and development of gallbladder cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9). pii: E1887.
- [6] Huang Y, Fan XG, Wang ZM, et al. Identification of helicobacter species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(12): 1273-1277.
- [7] Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(2): 196-202.
- [8] Tsilimigras MC, Fodor A, Jobin C. Carcinogenesis and therapeutics: the microbiota perspective[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17008.
- [9] Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation—Another step in understanding the role of the human microbiota [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2655-2664.
- [10] Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and colorectal cancer[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2016, 70: 395-411.
- [11] Nakatsu G, Li X, Zhou H, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8727.
- [12] Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1621-1633 e6.
- [13] Mangerich A, Knutson CG, Parry NM, et al. Infection-induced colitis in mice causes dynamic and tissue-specific changes in stress response and DNA damage leading to colon cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(27): 1820-1829.
- [14] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-215.
- [15] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
- [16] He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, et al. Campylobacter jejuni promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 289-300.
- [17] Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 317-328.
- [18] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206.
- [19] Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 402: 9-15.
- [20] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101.
- [21] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391). pii: eaan 5931.
- [22] Garcia-Castillo V, Sanhueza E, McNerney E, et al. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(12): 1347-1362.
- [23] Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(8).
- [24] Shapira I, Sultan K, Lee A, et al. Evolving concepts: how diet and the intestinal microbiome act as modulators of breast malignancy[J]. *ISRN Oncol*, 2013, 2013: 693920.
- [25] Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(2 Pt A): 22-38.
- [26] Zeng XT, Xia LY, Zhang YG, et al. Periodontal disease and incident lung cancer risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(10): 1158-1164.
- [27] Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6): 550-558.
- [28] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 92.
- [29] Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14554.
- [30] Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356-365.
- [31] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563 e16.
- [32] Zheng JH, Nguyen VH, Jiang SN, et al. Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered Salmonella typhimurium secreting heterologous flagellin [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(376). pii: eaak 9537
- [33] Kim OY, Park HT, Dinh NTH, et al. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon-gamma-mediated antitumor response[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 626.
- [34] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416.
- [35] Thiele Orberg E, Fan H, Tam AJ, et al. The myeloid immune signature of enterotoxigenic Bacteroides fragilis-induced murine colon tumorigenesis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(2): 421-433.
- [36] Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection[J]. *Clin Infect Dis*,

- 2011, 53(10): 994-1002.
- [37] Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics [J]. *Int J Food Microbiol*, 1998, 39(3): 237-238.
- [38] Appleyard CB, Cruz ML, Isidro AA, et al. Pretreatment with the probiotic VSL # 3 delays transition from inflammation to dysplasia in a rat model of colitis-associated cancer[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(6): 1004-1013.
- [39] Arthur JC, Gharaibeh RZ, Uronis JM, et al. VSL # 3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2868.
- [40] Naito S, Koga H, Yamaguchi A, et al. Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer[J]. *J Urol*, 2008, 179(2): 485-490.
- [41] Mego M, Holec V, Drgona L, et al. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy [J]. *Complement Ther Med*, 2013, 21(6): 712-723.
- [42] Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(8): 1028-1034.
- [43] Rong J, Liu S, Hu C, et al. Single probiotic supplement suppresses colitis-associated colorectal tumorigenesis by modulating inflammatory development and microbial homeostasis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(7): 1182-1192.
- [44] 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[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(13): 3528-3538.
- [45] Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, et al. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(6): 1353-1359.
- [46] Lusiak-Szelachowska M, Weber-Dabrowska B, Jonezyk-Matysiak E, et al. Bacteriophages in the gastrointestinal tract and their implications[J]. *Gut Pathog*, 2017, 9: 44.
- [47] Cieplak T, Soffer N, Sulakvelidze A, et al. A bacteriophage cocktail targeting *Escherichia coli* reduces *E. coli* in simulated gut conditions, while preserving a non-targeted representative commensal normal microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(5): 391-399.
- [48] Zuo T, Wong SH, Lam K, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 634-643.
- [49] Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(6): 2563-2581.
- [50] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976.
- [51] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 967-970.
- [52] Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8⁺ T cells via TLR4 signaling[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2197-2204.
- [53] Hargadon KM. Strategies to improve the efficacy of dendritic cell-based immunotherapy for melanoma[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1594.
- [54] Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8⁺ T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605.
- [55] Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 35.
- [56] Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10391.
- [57] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1368-1379.
- [58] Shen S, Lim G, You Z, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9): 1213-1216.
- [59] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1437-1444.
- [60] Pflug N, Kluth S, Vehreschild JJ, et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota [J]. *Oncimmunology*, 2016, 5(6): 1150399.
- [61] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(5): 515-528.
- [62] Gaines S, Shao C, Hyman N, et al. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(2): 131-141.
- [63] 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.
- [64] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 75-84.

收稿日期: 2019-05-23 编辑: 王秋红