



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.021

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.021>

· 述评 ·

# 肠道微生物与肿瘤

郭智 王钧 王强

**[摘要]** 在二代测序、生物信息学等方法和技术推动下,肠道微生态研究开启了新篇章,肠道微生态维持宿主免疫系统功能,在抗肿瘤药物治疗过程中发挥关键作用,越来越多的证据表明,抗肿瘤药物的治疗效果很大程度上与肠道菌群的平衡与否有关,基于肠道微生态的策略在肿瘤诊断和治疗中也显示出有希望的应用前景。

**[关键词]** 肠道微生态; 肿瘤治疗; 化学治疗; 放射治疗; 免疫治疗

**[中图分类号]** R37;R73

**[文献标识码]** A

肠道微生态是人体最庞大、最重要的微生态系统,是激活和维持肠道生理功能的关键因素,越来越多的研究基于探究肠道微生物对人体各个组织器官的影响及与各种疾病之间的关系,并逐渐向临床转化<sup>[1-2]</sup>。利用粪菌移植(FMT)<sup>[3]</sup>、肠道微生态调节剂<sup>[4]</sup>、基因工程细菌等微生态治疗策略在难治性梭形杆菌感染、移植物抗宿主病(GVHD)、炎症性肠病(IBD)等治疗中较传统方法有更好疗效。随着肠道微生态与肿瘤相关研究不断深入,基于肠道微生态的策略在肿瘤诊断和治疗中也显示出有希望的应用前景<sup>[5]</sup>。

## 一、肠道微生态与肿瘤发生发展的相关机制

1. 概况:肠道微生态与恶性肿瘤发生、发展密切相关,肿瘤患者普遍存在肠道微生物丰度、多样性和组成特征改变,其中,肠道微生态在诱导结直肠癌(CRC)发生中作用和机制的相关研究较为深入<sup>[6]</sup>。CRC发生是由食物成分或饮食引起的肠道微生物组成逐步紊乱,加上癌基因或抑癌基因的遗传改变,CRC患者肠道菌群组成特征发生显著改变。与对照组健康人群相比,CRC患者肠道厚壁菌门菌数减少,拟杆菌门菌数增加。聚酮合酶(pks)阳性大肠杆菌、脆弱拟杆菌(ETBF)和具核梭杆菌等特定菌群常在CRC组织内富集。此外,在肝癌、胆管细胞癌、胰腺癌等消化道肿瘤及乳腺癌等远离消化道肿瘤中都普遍存在肠道菌群失调现象<sup>[7]</sup>。

2. 肠道微生物损伤黏膜上皮DNA促进肿瘤发生发展:肠道微生物可产生活性氧(ROS)等,激活促肿瘤生长信号通路,诱导基因甲基化,直接或间接损伤细胞DNA稳定性,促进肿瘤

发生发展。研究证实,大多数CRC患者都存在肿瘤抑制基因APC突变,通过调控 $\beta$ -catenin水平调节Wnt信号通路,进而调节慢性炎症、细胞周期和增殖过程<sup>[8]</sup>。对家族性腺瘤性息肉病患者的研究显示,pks<sup>+</sup>E.coli和ETBF产生肠毒素可诱发上皮细胞DNA损伤、激活Wnt信号通路,对遗传性CRC发生发展起关键作用<sup>[8]</sup>。

3. 肠道微生态通过诱导免疫抑制促进肿瘤发生发展:恶性肿瘤发生与慢性炎症有关,并受到宿主免疫系统的严密监视,肠道微生态可能通过诱导肠黏膜局部和全身炎症、促进抑制性免疫微环境形成,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,诱导肿瘤发生<sup>[9]</sup>。有研究显示,肠道微生态影响肠道固有免疫细胞浸润,尤其是Treg细胞和Th17细胞,肠道微生态失衡小鼠结肠肿瘤易感性增加,伴肿瘤内耗竭性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞(简称T细胞)浸润增加<sup>[10]</sup>。肠道微生物异常生长过度刺激CD8<sup>+</sup>T细胞增殖、活化,促进慢性炎症和T细胞耗竭,诱导抑制性免疫微环境形成,增加肿瘤易感性。说明适应性免疫在肠道微生物调节肿瘤易感性中发挥重要作用,肠道微生态对肿瘤发生而言可能是“双刃剑”,T细胞耗竭是其潜在的重要机制。

## 二、肠道微生态与肿瘤化学治疗

1. 化疗药物改变肠道微生态组成特征:化疗药物普遍影响胃肠道功能及肠道微生物组成特征和多样性,与宿主的多系统病理生理改变及药物不良反应相关。Loman等<sup>[11]</sup>观察了紫杉醇化疗对小鼠的行为、中枢和外周免疫激活、结肠组织学和细菌群落结构的同步变化,发现化疗组小鼠肠道微生物细菌组发生了显著变化,粪便细菌的多样性降低。其中,乳酸杆菌相对丰度有所增加,但多种对结肠健康非常重要的细菌类群相对丰度降低,包括Roseburia、Eubacterium、Erysipelotrichaceae等多种产丁酸菌。在紫杉醇化疗的小鼠中较高的Ruminiclostridium菌与小胶质细胞染色增加显著相关,可能在“微生物-肠-脑”轴中起重要作用。表明紫杉醇同时影响小鼠的肠道微生物组、结肠组织完整性、小胶质细胞激活和疲劳状态。特定肠道菌群改变影响结肠组织完整性,并与行为反应改变、认知障碍、疲劳等

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573239);湖北省重点实验室一般项目(OHIC2020G05)

作者单位:518112 深圳,国家感染性疾病临床医学研究中心 深圳市第三人民医院 南方科技大学第二附属医院血液内科(郭智);香港大学深圳医院血液科(王钧);武汉科技大学医学院 武汉科技大学感染免疫与肿瘤微环境研究所(王强)

通讯作者:王强,Email:wangqiang@wust.edu.cn

相关。针对肠道微生物群的治疗策略,或可减轻化疗对肠道完整性损伤和肿瘤化疗不良反应,包括“化疗后认知改变”所导致疲劳、体重减轻、认知障碍等。

2. 肠道微生态组成影响化疗药物代谢和生物转化:药物微生物代谢对疗效的影响已被广泛认识<sup>[12]</sup>。如伊立替康(CPT-11)经肠道微生物代谢酶重新激活所产生非抗肿瘤活性代谢物,诱发药物不良反应。Guthrie 等<sup>[13]</sup>进一步证实 CPT-11 代谢和肠道菌群组成之间的联系,其研究鉴定、发现一个能将无活性的 SN-38G 转化有活性 SN-38 的高代谢转化型肠道菌群,含有较高水平  $\beta$ -葡萄糖醛酸糖苷酶,增加了 CPT-11 不良反应发生风险,抑制这些酶活性可以降低 CPT-11 不良反应。这项研究结合微生物组元基因和代谢组学,证实肠道微生物组会影响化疗药物生物转化。用药前分析患者机体微生物组成可用于预测 CRC 治疗疗效和不良反应。

3. 肠道微生态通过调节宿主免疫反应影响化疗药物疗效:环磷酰胺(CTX)是临床上重要的抗癌药物之一,有研究显示,CTX 可改变小鼠小肠微生物群组成,肠道微生物群有助于重塑抗肿瘤免疫反应,化疗药物抗肿瘤效应依赖于特定的肠道微生态,部分取决于其刺激抗肿瘤免疫反应的能力<sup>[14]</sup>。调节肠道微生态有助于提升化疗药物的抗肿瘤疗效。如海氏肠球菌参与了 CTX 治疗,海氏肠球菌从小肠移位至次级淋巴器官,增加了瘤内 CD8<sup>+</sup>/Treg 细胞比例,海氏肠球菌特异 CD4<sup>+</sup>T 细胞免疫反应可预测经化疗联合免疫治疗后进展期肺癌和卵巢癌患者无进展生存情况。特定肠道菌群影响化学药物代谢、抗肿瘤活性及不良反应,利用肠道微生态调节剂调节肠道菌群用于改善化学药物疗效、减轻不良反应,已逐步在向临床实践转化,并显示初步疗效<sup>[12]</sup>。

### 三、肠道微生态与肿瘤放射治疗

放射治疗(简称放疗)作用的主要靶点为双链 DNA 分子,可直接作用于 DNA 双链造成损伤,也可通过电离辐射诱导细胞内水分子解离产生氧自由基等方式间接诱导 DNA 损伤。放射线除直接影响微生物存活外,也可通过造成正常黏膜上皮变化等间接方式影响微生物的寄生环境,造成微生态变化。而微生态变化可能反过来影响放疗的疗效和不良反应的发生情况。

1. 放疗改变肠道微生物组成结构特征:成人肠道菌群构成相似且相对稳定,放疗可使肠道微生物群发生显著改变,改变程度存在明显个体差异。有研究显示,辐射引起小鼠肠道细菌组成在属水平上的显著改变,只是消化道不同位置变化程度存在差异<sup>[15]</sup>。一项队列研究观察盆腔放疗后肿瘤患者粪便中菌群多样性变化,16S rRNA 基因测序分析显示发生腹泻的肿瘤患者的微生物多样性呈现渐进的变化,放疗后微生物相似度指数明显下降,而在无腹泻的肿瘤患者和健康志愿者中,微生物多样性相对较为稳定<sup>[16]</sup>。

2. 肠道微生态对放疗诱导肿瘤特异免疫反应有重要调节作用:临床前和临床研究均已证实,放疗尤其是立体定向消融放疗诱导肿瘤特异免疫反应,产生远隔效应,显著改善肿瘤患者疗效、延长生存期。肠道微生物这种增强免疫系统攻击肿瘤的能力可能与脂多糖的释放激活白细胞分化抗原 14/Toll 样受

体 4 信号通路、诱导炎症反应、促进树突状细胞(DC)和特异性 T 细胞激活有关。进一步研究证实了肠道微生态通过干扰宿主免疫系统影响放疗的免疫调节作用,TLR4 激动剂可用于改善过继 T 细胞免疫治疗反应。显然,调节肠道微生物对优化肿瘤放免联合治疗策略有重要的临床意义。

3. 靶向肠道微生态策略减少放射性黏膜损伤:尽管放疗技术对肿瘤周围正常组织的保护作用不断改善,放射性损伤(RI)仍是限制放疗应用、影响放疗疗效的重要因素。其中,射线对增殖活跃、更新频繁的肠道黏膜上皮细胞尤其敏感,是仅次于骨髓易受辐射损伤的组织器官,少部分患者出现严重放射性肠损伤(RE)甚至危及生命。同时,由于射线致肠道黏膜损伤、黏膜屏障破坏、肠黏膜供血不足等,常导致肠道微生态失衡、致病性肠道菌群增殖、肠道菌群移位等,进一步加重 RE。目前,谷氨酰胺、抗生素、粒-巨噬细胞集落刺激因子、硫糖铝等药物治疗放射性肠炎均无显著改善。鉴于肠道菌群在维持肠道的平衡和完整性上起着重要作用<sup>[17]</sup>,靶向肠道微生态策略对降低放射性肠炎发生、有效管理放射性肠炎具有潜在应用前景。

4. 肠道微生态治疗在 RI 中的应用:针对肠道微生态的治疗可改善肠道 RI,如益生菌是一类活菌制剂,可通过与肠上皮发生直接或间接的作用从而改善肠道微生态、调节肠黏膜屏障,进而促进宿主细胞抗氧化作用,改善放疗导致的肠道损伤。使用益生菌防护因放疗而引起的放射性肠炎是一种安全有效的方法。益生元是食物成分中一种不被消化或难以消化的寡糖类,其可被肠道细菌发酵,也可选择性刺激肠内细菌的增殖,可与肠道菌群协同维护宿主的健康。益生元化学性质稳定,具有抗胃酸、抗消化酶类且不能被肠道吸收的性能,可在肠道内稳定发挥作用。

### 四、肠道微生态与肿瘤免疫治疗

肠道微生态失衡、特定代谢产物变化导致肠道和全身免疫系统的紊乱,进而影响肿瘤组织微环境,是形成抑制性肿瘤微环境的重要机制<sup>[18]</sup>。同时,特定肠道微生态及其代谢产物显著影响肿瘤免疫治疗反应及免疫相关性不良反应(irAEs)<sup>[19]</sup>。肠道微生态策略为提升肿瘤免疫治疗低应答率提供了新的思路和线索。免疫治疗低应答率的原因和机制仍不清楚,潜在的机制包括肿瘤低频突变、肿瘤异质性、抑制性肿瘤微环境形成等<sup>[20]</sup>。肿瘤 irAEs 免疫治疗反应依赖于肠道微生态多样性和组成特征。肠道微生物失衡影响肿瘤免疫治疗反应,增加 irAEs 风险,精准操纵肠道微生物既可改善免疫治疗反应,又可有效管理 irAEs。

1. 抗肿瘤免疫治疗依赖于肠道微生态多样性组成特征:过继细胞治疗(ACT)、免疫检查点抑制剂(ICIs)等免疫治疗策略受到广泛关注和深入研究,并逐步应用于血液系统肿瘤、实体肿瘤临床实践,可显著延长患者生存期。用于过继治疗的免疫细胞主要包括肿瘤浸润细胞、DC、自然杀伤细胞、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)等。CAR-T 是近年来发展最为迅速的 ACT 策略。CAR-T 可克服肿瘤局部抑制性微环境,对肿瘤杀伤不受组织相容性复合体限制,对难治性 B 细胞白血病、淋巴瘤等血液肿瘤取得显著疗效,长期反应仍需要更多观察。由于缺乏特异

性肿瘤抗原、肿瘤异质性、抑制性微环境等原因, CAR-T 细胞治疗实体肿瘤收效甚微。目前, 肠道微生物在调节 CAR-T 细胞抗肿瘤反应中的作用尚不清楚<sup>[21]</sup>。

2. 肠道微生物对 ICI 治疗的影响: 肿瘤细胞多种免疫“刹车”分子信号通路表达上调, 是肿瘤发生免疫逃逸的重要机制。基于 ICI 免疫治疗策略, 通过阻断共抑制信号通路、恢复 T 细胞功能, 增强 T 细胞介导的免疫杀伤效应, 可显著改善血液肿瘤及实体肿瘤患者的生存情况。ICI 药物包括上述的细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4、细胞程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 的单克隆抗体。然而, 肿瘤异质性和免疫调节机制的复杂性固化了这种新治疗策略的低应答特性, 使 ICI 不可避免出现原发和继发耐药。探索新的生物标记物、优化免疫联合治疗是提升 ICI 反应的重要途径。研究证实, 肠道微生物群可调节 ICI 抗肿瘤效应。进一步 FMT 策略观察发现, 移植来自抗 PD-1 治疗有反应患者粪便微生物的荷瘤小鼠免疫细胞浸润显著增加<sup>[22]</sup>。当接受 ICI 治疗后肿瘤生长得到有效控制。上述研究结果进一步佐证了特定肠道菌群对肿瘤微环境的重要调节作用及对免疫治疗反应的影响。同时也表明, 精准操纵特定肠道微生态组成特征可改善免疫治疗反应的可行性及潜在应用价值, 为优化肿瘤免疫治疗提供新思路。

3. 抗生素干扰肠道微生物组成结构影响 ICI 治疗效果: 抗生素应用可无差别抑制、清除人体生态系统的致病菌和有益菌, 长时间应用导致肠道菌群失调、共生菌落多样性和丰度显著减少、致病性病原微生物增加, 影响微生态功能<sup>[23]</sup>。有研究显示肠道菌群完整性影响各种抗肿瘤药物治疗疗效<sup>[24]</sup>。广谱抗生素应用导致肠道菌群失调, 干扰患者肠道黏膜局部和系统免疫功能, 显著降低 ICI 疗效。临床研究也证实, 在免疫治疗前或免疫治疗期间, 使用上述药物患者, 疾病控制率和生存时间都明显降低<sup>[25]</sup>。在这项纳入 360 例使用 ICI 的肾细胞癌 (RCC)、非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床试验中, 近 13% RCC 患者、20% NSCLC 患者在接受 ICI 治疗前 30 天内使用过  $\beta$ -内酰胺类或喹诺酮类广谱抗生素。结果发现无论是 RCC 或 NSCLC, 未接受过抗生素治疗的 RCC、NSCLC 患者中位总生存期显著延长。尽管如此, 抗生素应用对 ICI 治疗的影响仍存在争议。

## 五、展望

从肿瘤筛查到诊断的各个阶段, 平衡肠道菌群都可能会改善患者生存质量。微生物组成特征、微生物代谢产物作用于宿主免疫系统的潜在机制研究, 迫切需要标准化的菌群多组学研究。识别菌群关键代谢标志物和通路是研究方向, 代谢组学可能会在未来肿瘤与微生态研究中发挥更大作用。肠道微生态与肿瘤及宿主免疫是复杂的相互作用产生的时空动态, 每种肿瘤本身就是一种不断进化且与邻近肿瘤发生相互作用的生态系统, 细胞、基质细胞和肿瘤微环境相互作用。通过人体微生物采样、宏基因组测序和生物信息学等确定预测性微生物特征并进行干预, 将使肿瘤患者获得临床收益。虽然目前大多数研究正在阐明肠道微生态对肿瘤发生、发展及治疗的影响, 需要我们进一步认识肠道微生态与肿瘤相关性, 事实上, 肿瘤与生态学科才刚刚开始。

## 参考文献

- [1] 朱宝利. 人体微生物组研究[J]. 微生物学报, 2018, 58(11): 1881-1883.
- [2] 兰平, 吴锦杰, 何真. 肠道微生态与炎症性肠病[J]. 中华炎症肠病杂志, 2020, 4(1): 2-6.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(3): 129-135.
- [4] Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for Clostridioides difficile: mechanisms and pharmacology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 67-80.
- [5] 安江宏, 钱莘, 骆璞, 等. 肠道微生态与肿瘤的诊断和治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(7): 436-440.
- [6] Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks + E. coli[J]. Nature, 2020, 580(7802): 269-273.
- [7] Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. Science, 2018, 359(6375): 592-597.
- [8] Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, et al. Bacteroides fragilis Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(2): 203-214. e5.
- [9] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation[J]. Nature, 2019, 576(7785): 143-148.
- [10] Yu AI, Zhao L, Eaton KA, et al. Gut Microbiota Modulate CD8 T Cell Responses to Influence Colitis-Associated Tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2020, 31(1): 107471.
- [11] Loman BR, Jordan KR, Haynes B, et al. Chemotherapy-induced neuroinflammation is associated with disrupted colonic and bacterial homeostasis in female mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16490.
- [12] Panebianco C, Andriulli A, Pazienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 92.
- [13] Guthrie L, Gupta S, Daily J, et al. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2017, 3: 27.
- [14] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. Enterococcus hirae and Bacteroides fragilis facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects[J]. Immunity, 2016, 45(4): 931-943.
- [15] Kim YS, Kim J, Park SJ. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy[J]. Anaerobe, 2015, 33: 1-7.
- [16] Manichanh C, Varela E, Martinez C, et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute postradiotherapy diarrhea[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(7): 1754-1761.
- [17] Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy-or radiation-induced gastrointestinal mucositis-current evidence and potential clinical applications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(5): 409-421.
- [18] Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4<sup>+</sup> CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> T cells[J]. Science, 2017, 357(6353): 806-810.
- [19] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [20] Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors[J]. Immunity, 2016, 44(6): 1255-1269.
- [21] Brandi G, Frega G. Microbiota: Overview and Implication in Immunotherapy-Based Cancer Treatments[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2699.
- [22] 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.
- [23] 韦丽娅, 郭智. 肠道微生物群与血液肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(7): 445-448.
- [24] Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 525-531.
- [25] 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.

(收稿日期: 2022-03-27)

(本文编辑: 高婷)