



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.004

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.004>

· 综述与讲座 ·

微生物-肠-肺轴在肺癌免疫治疗中作用的研究进展

朱悦 周承志

[摘要] 免疫治疗的兴起为晚期肺癌患者带来希望,但其疗效异质性及免疫相关不良事件(irAEs)限制了临床应用。近年来,微生物-肠-肺轴作为连接肠道与肺部免疫稳态的桥梁,为理解肠道菌群如何远程影响肺部肿瘤免疫微环境(TIME)和免疫治疗效果提供了新视角。本文综合分析微生物-肠-肺轴在肺癌免疫治疗中的最新进展,重点探讨肠道菌群如何通过调节 TIME、影响免疫检查点抑制剂(ICIs)和细胞治疗等的疗效与不良反应,并展望肠道微生物作为新型免疫治疗应答标志物和潜在干预靶点的临床应用前景,旨在为优化肺癌免疫治疗策略、实现个体化精准医疗提供理论依据。

[关键词] 肺癌; 免疫治疗; 肠道微生物; 微生物-肠-肺轴**[中图分类号]** R734.2;R392.12**[文献标识码]** A

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌患者总数的80%~85%^[1-2]。尽管近年来在诊断和治疗方面取得了长足进步,但大多数患者在确诊时已处于局部晚期或远处转移阶段,预后不佳,5年生存率仅为15%~20%^[1,3]。传统的化疗、放疗和手术治疗效果有限,而靶向治疗和免疫治疗的出现则彻底改变了晚期肺癌的治疗格局^[4]。特别是免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,通过阻断程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)或者细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4等免疫检查点以激发宿主免疫系统来发挥作用,在多种恶性肿瘤中展现出显著疗效^[5-6]。但免疫疗法仍存在反应率较低,而严重免疫相关不良事件(irAEs)发生率较高的问题,极大限制了其临床应用并影响患者的生存获益^[7-9]。因此,深入理解影响免疫治疗应答和毒性的内在机制,并探索新的预测生物标志物和增效减毒策略,已成为当前肿瘤研究的热点和难点。近年来,人体微生物群,尤其是肠道微生物群,被认为是影响宿主生理功能、免疫稳态和疾病发生发展

的重要因素^[10-11]。肠道菌群不仅参与营养物质的消化吸收和代谢,还通过产生多种代谢产物与宿主免疫系统进行广泛而复杂的对话,从而调节全身性免疫反应,这种肠道菌群与远端器官(肺部)之间的相互作用,被称为“肠-肺轴”或“微生物-肠-肺轴”,为理解肠道菌群如何影响肺部疾病提供了理论基础^[12-13]。越来越多的证据表明,肠道微生物群的组成和功能失调与肺癌的发生发展密切相关,并能显著影响肺癌免疫治疗的疗效和安全性^[14-16]。因此,本文将对肠道微生物在肺癌发生发展和免疫治疗中的调节作用进行深入分析,并对其作为免疫治疗新型生物标志物的临床应用前景和菌群干预策略进行全面探讨。

一、微生物-肠-肺轴与肺癌免疫微环境

微生物-肠-肺轴是一个复杂的双向交流系统,它通过免疫、神经、代谢等途径将肠道微生物群与肺部的健康状态联系起来(图1)。其中,肠道微生物群影响局部肠道免疫的同时,还能通过循环系统将微生物代谢产物或组成成分传递到远端器官,从而调节全身性免疫反应^[11]。肿瘤免疫微环境(TIME)是肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、血管以及各种细胞因子和代谢产物共同构成的复杂生态系统,它在肿瘤的发生、发展、转移以及对治疗的反应中发挥着决定性作用。微生物群在 TIME 中发挥的作用有以下几个方面:

1. 炎症反应的调节:肠道菌群失调可导致肠道炎

基金项目:广州医科大学科研能力提升计划重大临床研究项目(GMUCR2024-01011);康盟慈善基金会资助项目(1-37)

作者单位:510120 广州,呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸疾病临床研究中心 广州呼吸健康研究院 广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:周承志,E-mail:doctorzcz@163.com

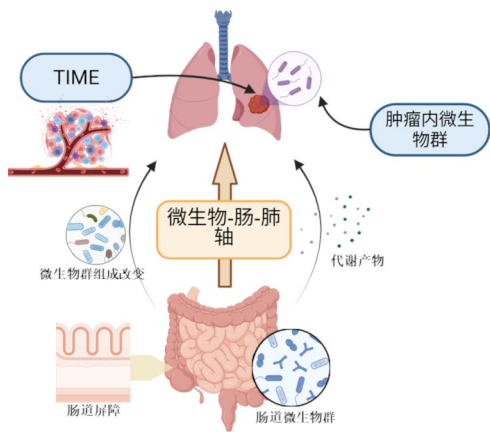


图1 微生物-肠-肺轴与肺癌免疫微环境

症,进而引发全身性炎症反应。Rahal 等^[17]研究发现,肠道微生物群的变化,特别是脂质运载蛋白(Lcn)2的缺失,会促进促炎性另枝菌属(*Alistipes*)菌群的增加,从而引发全身性炎症和免疫抑制,进而促进肺腺癌的发展。这种全身性炎症状态为肿瘤的生长提供了有利的微环境,而肠道菌群正是这一炎症过程进展的重要驱动因素。

2. 免疫系统的重塑:肠道微生物群是宿主免疫系统发育和功能成熟的重要调节剂^[10-11]。肠道菌群失调可能导致免疫细胞的异常激活或抑制,从而影响抗肿瘤免疫反应。相关研究提示某些肠道细菌及其代谢产物可诱导调节性T细胞(Tregs)的产生,Tregs在肿瘤微环境中发挥免疫抑制作用,从而促进肿瘤逃避免疫监视^[18]。这表明局部微生物群可以直接影响肺部肿瘤微环境中的免疫细胞功能。

3. 代谢产物的影响:肠道微生物群代谢多种宿主无法消化的膳食成分,产生如短链脂肪酸(SCFAs)、吡啶衍生物等生物活性分子,这些代谢产物可以通过血液循环到达肺部,直接或间接影响肺癌细胞的生长和免疫细胞的功能^[16]。某些菌群代谢物可能具有抗肿瘤作用,而另一些则可能促进肿瘤生长或抑制免疫反应,这取决于代谢物的种类、水平、组成特征以及宿主的免疫应答差异,但其具体机制尚不明确。

4. 肿瘤内微生物群:除肠道微生物群外,肿瘤组织内部也存在微生物群。Cai 等^[19]和 Zhang 等^[20]强调了肿瘤内微生物群在肺癌发展和免疫治疗中的潜在作用。Shi 等^[21]在小鼠模型的研究中发现,肠道共生微生物在远端肿瘤微环境中的积累,可以通过干扰素基因刺激因子(STING)信号通路促进 CD47 阻断介导的免疫。这表明肠道微生物不仅通过全身途径,还可以直接进入肿瘤微环境,在局部激活免疫通路,从而增强抗肿瘤疗效。

二、肠漏与免疫炎症反应

肠道屏障是维持肠道内环境稳态、防止有害物质进入宿主循环系统的关键防御机制。肠道屏障功能受损导致肠道通透性增加(即肠漏),是肠道菌群失调的直接后果之一。当肠道屏障受损时,肠腔内的细菌、细菌产物[如脂多糖(LPS)、肽聚糖]、未消化食物抗原及其他有害物质穿透肠上皮细胞层,进入固有层,进而通过淋巴系统和血液循环扩散至全身,引发一系列免疫炎症反应^[11]。进入循环系统的细菌成分或代谢产物会激活全体的先天免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞等),诱导促炎细胞因子[如 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]的释放^[17]。炎症细胞因子和免疫细胞的浸润模式发生改变,可能导致 TIME 向免疫抑制方向发展,如 Tregs 和髓源性抑制细胞(MDSCs)数量的增加,抑制了效应 T 细胞的活性^[22]。

三、微生物-肠-肺轴与免疫治疗

1. 与免疫治疗疗效相关的肠道微生物

肠道微生物群的组成和多样性与肺癌免疫治疗的疗效密切相关。研究发现,对免疫治疗有良好应答的患者通常具有特定的肠道菌群特征,而无应答或存在疾病进展的患者则呈现出不同的菌群模式。

(1) 菌群多样性:多项研究表明,肠道菌群的 α 多样性(物种丰富度和均匀度)与免疫治疗的疗效存在关联。Han 等^[23]对肺癌患者粪便样本的宏基因组分析结果显示,免疫治疗应答者具有更高的 α 多样性。而 Chen 等^[24]的研究则发现,对化疗或靶向治疗无应答的肺癌患者具有更高的微生物群 α 多样性,提示菌群多样性的影响可能因治疗类型、疾病阶段或患者群体而异。

(2) 特定菌属/菌种的关联:现有研究已识别出与免疫治疗疗效呈正(负)相关的特定菌群^[17-18, 25-37]。见表1。上述研究揭示了肠道菌群组成在预测肺癌免疫治疗疗效中的巨大潜力。通过对患者肠道菌群进行分析,有望识别出对免疫治疗敏感或耐药的患者群体,从而实现精准的个体化治疗。

2. 肠道微生物影响免疫治疗的潜在机制

(1) 免疫检查点抑制剂:肠道菌群调节 ICIs 的抗肿瘤作用可能涉及以下机制:①免疫细胞的激活与浸润:许多有益菌群能促进 CD8⁺ T 细胞活化和肿瘤浸润,这是 ICIs 发挥作用的关键。Preet 等^[25]发现双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)来源的细胞外囊泡(Bif. BEVs)能够增加肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞,从而增强抗 PD-1 疗效。马乳酒样乳杆菌(*Lactobacillus kefirifaciens*) ZW18 通过

表 1 与肺癌免疫治疗疗效相关的肠道菌群

菌群特征/分类	关联性	潜在作用机制	相关文献
有益菌群			
<i>Bifidobacterium</i>	增强抗 PD-1 疗效, 预测抗 PD-1 联合化疗疗效	细胞外囊泡上调 PD-L1 并增加 CD8 ⁺ T 细胞; 产生肌苷增强 T 细胞活化; 调节 Tregs	[18, 25-27]
梭菌属 (<i>Clostridium</i>)	增强 ICI 疗效, 延长 PFS/OS	减少 Tregs, 改善肠道稳态, 调节 IDO-1/IL-10	[28-29]
乳杆菌属 (<i>Lactobacillus</i>)	良好应答, 更长治疗失败时间	恢复抗生素破坏菌群, 增强抗 PD-1 疗效, 促进 CD8 ⁺ T 细胞浸润	[30-32]
阿克曼氏菌属 (<i>Akkermansia</i>)	稳定疾病, 与 IL-12/IFN- γ 呈正相关	促进抗肿瘤免疫反应	[30, 33]
肠球菌属 (<i>Enterococcus</i>)	增强检查点抑制剂疗效	分泌 SagA 酶降解肽聚糖, 刺激 NOD2	[34]
有害菌群			
瘤胃球菌属 (<i>Ruminococcus bromii</i>)	增强抗 PD-1 疗效	改变肠道菌群组成, 减少肿瘤负荷, 增加 CD8 ⁺ T 细胞浸润	[35]
<i>Alistipes</i>	应答减弱, 全身性炎症	触发全身性炎症和免疫抑制	[17]
互养菌属 (<i>Synergistes</i>), 厌氧棍状菌属 (<i>Anaerotruncus</i>)	疾病进展和死亡风险高	促进肿瘤进展	[36]
科里氏杆菌属 (<i>Coriobacterium</i>)	免疫性结肠炎	可能破坏肠道屏障或激活肠道免疫细胞	[36]
流感嗜血杆菌 (<i>H. influenzae</i>), 浅黄奈瑟菌 (<i>N. perflava</i>)	非应答者中占主导	促进免疫抑制	[37]

注: PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; IDO-1: 吡啶 2,3-双加氧酶 1; SagA: 分泌性抗原 A

优化肠道菌群, 促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 抑制肿瘤生长^[30]。Griffin 等^[34] 研究揭示肠球菌通过分泌 SagA, 释放肽聚糖片段刺激核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (NOD2), 增强抗 PD-L1 治疗的抗肿瘤效果。此外, 肠道菌群还能影响树突状细胞 (DCs) 功能, DCs 是启动 T 细胞免疫反应的关键抗原提呈细胞^[38]。肠道菌群对 Tregs 的调节也至关重要, 高水平 Tregs 通常与免疫治疗抵抗相关。Sun 等^[18] 在抗 CTLA-4 诱导结肠炎动物模型的研究中发现, 引入 *Bifidobacterium* 能够减缓小鼠的肠道病理变化, 这种保护作用通过增强肠道 Tregs 的代谢和抑制功能, 从而维持肠道免疫稳态。②微生物代谢产物: 肠道菌群产生的代谢产物是影响 ICI 疗效的重要介质。Nomura 等^[39] 发现, 粪便中高水平的乙酸、丙酸、丁酸和戊酸与更长的 PFS 显著相关, 提示 SCFAs 可作为 PD-1 抑制剂治疗的潜在生物标志物。而 Coutzac 等^[40] 则在黑色素瘤患者队列与小鼠模型的研究中指出, 血清中较高水平的丁酸和丙酸会限制抗 CTLA-4 药物的抗肿瘤效果。此外, Mager 等^[26] 通过小

鼠肿瘤模型研究发现, 假长双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudolongum*) 产生的肌苷可通过 T 细胞腺苷 A2A 受体表达和共刺激显著提升 ICIs 的疗效。

(2) 细胞治疗: 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是一种过继性细胞治疗 (ACT), 通过基因工程改造患者自身的 T 细胞, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的 CAR, 从而靶向杀伤肿瘤细胞^[41-42]。尽管直接针对 CAR-T 疗法与肠道菌群在肺癌中的研究相对较少, 但其作用机制可能与 ICIs 存在相似之处。Uribe-Herranz 等^[43] 的研究结果表明, 肿瘤小鼠中 ACT 的疗效受肠道微生物群组成、抗生素干预和粪菌移植 (FMT) 的调节。万古霉素治疗可减少肿瘤生长, 增加全身 CD8 α ⁺ DCs 的数量, 并通过 IL-12 持续维持抗肿瘤 T 细胞。这表明肠道菌群通过影响 DCs 功能和 IL-12 产生, 进而调节 ACT 的有效性。Shi 等^[44] 研究结果发现, 转化生长因子 (TGF)- β 阻断剂与共生益生菌大肠杆菌 Nissle1917 (EcN) 联合治疗可增强抗肿瘤免疫反应和肿瘤抑制, 提示了肠道菌群与细胞因子网络在 ACT 中的潜在协同作用。这类有益菌通过调节免疫细胞功能、产生免疫活性代谢产物、重塑肿瘤微环境等直接或间接的方式, 共同促进抗肿瘤免疫反应, 从而增强肺癌免疫治疗的疗效。

3. 肠道微生物与免疫治疗不良反应

肠道微生物群及其代谢产物、肠道屏障的完整性以及特定“有害菌”的迁移, 都在 irAEs 的病理生理过程中扮演重要角色。其中, 菌群代谢产物是其与宿主免疫系统相互作用的关键介质, 以 SCFAs 最受关注。SCFAs 对免疫系统具有双重调节作用, 其影响可能因 SCFAs 种类、水平、宿主免疫背景以及免疫治疗类型而异。Coutzac 等^[40] 在肿瘤动物模型与黑色素瘤患者队列的研究中发现, 丁酸在小鼠中抑制 T 细胞活化和积累; 而在接受伊匹木单抗治疗的黑色素瘤患者中, 高丁酸水平与治疗效果减弱相关。这表明在 CTLA-4 阻断背景下, 某些 SCFAs 可能通过促进免疫耐受或抑制 T 细胞功能, 从而导致免疫相关毒性或降低治疗效果。然而, Nomura 等^[39] 和 Liu 等^[45] 的研究则发现, 粪便或血清中高水平的 SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸) 与免疫治疗获益患者显著相关。这种看似矛盾的结果可能反映了不同 SCFAs 种类、ICI 类型、剂量和宿主背景的复杂性。

四、肠道微生物干预策略在肺癌免疫治疗中的应用

随着对肠道微生物群在肿瘤免疫治疗中作用的深入理解, 肠道微生物群及其代谢产物被视为预测免疫治疗疗效和 irAEs 的潜在新型生物标志物, 为实现肺

癌精准诊疗提供了新途径,目前研究者们也在积极探索通过调节菌群以实现“高效、低毒”的策略(图2)。

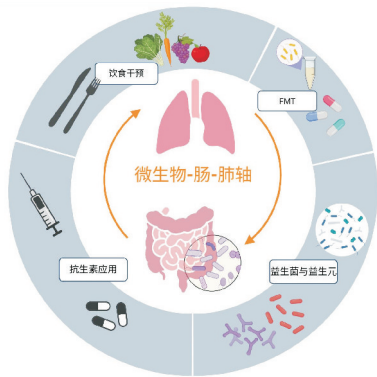


图2 肠道微生物干预策略在肺癌免疫治疗中的应用

1. FMT:将健康供体的粪便微生物群转移到患者肠道内,以重建健康的肠道菌群。在癌症免疫治疗领域,FMT最初在黑色素瘤患者中显示出巨大潜力。Baruch等^[46]的I期临床试验表明,在黑色素瘤免疫治疗耐药的患者接受了应答者的FMT后,部分患者伴随着响应性菌群的增加和CD8⁺T细胞的活化并得到了临床获益[完全缓解(CR)和部分缓解(PR)]。在肺癌领域,此方法作为一种新兴的干预策略也正在探索中。Shi等^[14]和Lu等^[47]均讨论了FMT作为一种微生物靶向干预策略在增强肺癌免疫治疗疗效方面的潜力。这些临床前和初步临床研究为FMT的应用提供了一定依据,但现阶段仍需大规模、严格设计的临床试验来验证其有效性和安全性,并优化其实施方案。

2. 益生菌与益生元:益生菌是活的微生物,当足量摄入时对宿主健康有益;益生元是选择性发酵的成分,能促进特定有益菌的生长和活性。研究表明,多种益生菌菌株可提升肺癌免疫治疗效果。*Bifidobacterium*是其中一个重要菌属。Zhao等^[27]的研究表明,短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)可以预测抗PD-1联合化疗在我国NSCLC患者中的疗效。另一个备受关注的菌株是丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)MIYAIRI 588(CBM588),回顾性研究显示其能够显著延长接受ICIs治疗的晚期NSCLC患者的PFS和OS,甚至在抗生素使用者中也有效^[28]。Paz Del Socorro等^[29]的研究进一步揭示,CBM588通过降低肠道菌群 α 多样性、减少肿瘤引流淋巴结中Roryt⁺Treg频率,并增加IDO-1和IL-10表达,从而增强PD-1(aPD-1)在NSCLC小鼠中的响应性。*Lactobacillus*也显示出一定潜力,补充益生菌鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)Probio-M9可以恢复抗生素破坏的荷瘤小鼠肠道菌群,从而增强抗PD-1抗肿瘤治疗的效果^[31]。益生元作为益生菌的食

物,也通过促进有益菌生长来发挥作用。Zhang等^[48]的研究表明,果胶补充剂通过增加肠道菌群多样性和SCFAs丁酸水平,显著增强了抗PD-1在结直肠癌荷瘤小鼠中的疗效。Messaoudene等^[49]研究发现,天然多酚栗木鞣花素(castalagin)作为益生元,可通过改变微生物群组成使其向有益的方向发展,从而发挥抗肿瘤活性并克服抗PD-1的耐药性。上述研究均为通过益生菌和益生元干预来优化肺癌免疫治疗提供了坚实的基础。

3. 饮食干预:在NSCLC的ICIs治疗中,不仅要关注肿瘤本身和免疫系统,还应重视饮食或抗生素用药史等外部可调因素对肠道菌群状态的影响。如免疫治疗过程中结合膳食纤维摄入高的饮食结合可提升其疗效^[50]。Deepika等^[13]也指出,富含益生元的饮食对维持肺部健康至关重要,并有助于预防肺癌。

五、总结与展望

微生物-肠-肺轴在肺癌免疫治疗中的作用研究已成为当前肿瘤免疫学领域的前沿热点,深刻揭示了肠道微生物群对肺癌发生发展、免疫治疗疗效及不良反应的深远影响。尽管肠道微生物作为免疫治疗应答标志物的潜力巨大,但现阶段仍面临诸多挑战。大多数研究揭示的是相关性而非明确的因果关系,需要更深入的机制研究。肠道菌群具有高度个体差异性和地域性,需要大规模、多中心临床研究验证其普适性。此外,微生物组学的研究方法尚未完全标准化,且菌群具有动态变化的特征,未来应结合宏基因组学、宏转录组学、宏代谢组学以及宿主免疫组学等多组学数据,构建更全面、更精准的预测模型。

参考文献

- [1] 范雷,丁利雅,姜支农.人工智能在肺癌的生物学标志物识别及免疫治疗中的应用[J].临床与实验病理学杂志,2025,41(6):782-788.
- [2] 罗聪聪,孟礼飞,鲍春荣.非小细胞肺癌免疫治疗最新临床进展[J].临床肺科杂志,2019,24(2):360-364.
- [3] 徐梦樊,梁新军.肿瘤浸润淋巴细胞与非小细胞肺癌免疫治疗疗效预测相关的研究进展[J].中国肿瘤临床,2025,52(13):688-691.
- [4] Leone GM, Candido S, Lavoro A, et al. Clinical Relevance of Targeted Therapy and Immune-Checkpoint Inhibition in Lung Cancer[J]. Pharmacometrics, 2023, 15(4):1252.
- [5] 罗洋冲,李高峰.PD-1抑制剂卡瑞利单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J].解放军医学杂志,2020,45(6):672-679.
- [6] 余明金.卡瑞利单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J].癌症进展,2020,18(9):865-869,890.
- [7] Xie J, Liu M, Deng X, et al. Gut microbiota reshapes cancer immunotherapy efficacy: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. iMeta, 2024, 3(1):e156.
- [8] Li Z, Xiong W, Liang Z, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1):33.
- [9] Kiouisi DE, Kyrouzidou AZ, Neanidis K, et al. The Role of the Gut Microbiome in Cancer Immunotherapy: Current Knowledge and Future Di-

- rections[J]. *Cancers*, 2023, 15(7):2101.
- [10] Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):135.
- [11] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6):492-506.
- [12] Yuksel N, Gelmez B, Yildiz-Pekoz A. Lung Microbiota; Its Relationship to Respiratory System Diseases and Approaches for Lung-Targeted Probiotic Bacteria Delivery[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(7):3320-3337.
- [13] Deepika, Alsharari ZD, Ahmad MF, et al. Gut-lung axis, probiotics, and prebiotics; insights on dysbiosis, mechanism, and prevention of lung cancer[J]. *Front Nutr*, 2025, 12:1624803.
- [14] Shi M, Wang LF, Hu WT, et al. The gut microbiome in lung cancer: from pathogenesis to precision therapy[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16:1606684.
- [15] Yan C, Chen Y, Tian Y, et al. The emerging role of microbiota in lung cancer: a new perspective on lung cancer development and treatment[J]. *Cell Oncol*, 2025, 48(5):1267-1298.
- [16] Li X, Shang S, Wu M, et al. Gut microbial metabolites in lung cancer development and immunotherapy: Novel insights into gut-lung axis[J]. *Cancer Lett*, 2024, 598:217096.
- [17] Rahal Z, Liu Y, Peng F, et al. Inflammation Mediated by Gut Microbiome Alterations Promotes Lung Cancer Development and an Immunosuppressed Tumor Microenvironment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(12):1736-1752.
- [18] Sun S, Luo L, Liang W, et al. Bifidobacterium alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(44):27509-27515.
- [19] Cai J, Zhang W, Zhu S, et al. Gut and Intratumoral microbiota; Key to lung Cancer development and immunotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 156:114677.
- [20] Zhang J, You Z, Li X, et al. Harnessing intratumoral microbiota; new horizons in immune microenvironment and immunotherapy[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):897.
- [21] Shi Y, Zheng W, Yang K, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5):e20192282.
- [22] 安天祺, 刘瑶, 田建辉. 肿瘤相关巨噬细胞在肺癌免疫治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(7):771-776.
- [23] Han W, Zhou Y, Wang Y, et al. Exploring fecal microbiota signatures associated with immune response and antibiotic impact in NSCLC; insights from metagenomic and machine learning approaches[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1591076.
- [24] Chen HH, Wu QJ, Zhang TN, et al. Gut microbiome and serum short-chain fatty acids are associated with responses to chemo- or targeted therapies in Chinese patients with lung cancer[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1165360.
- [25] Preet R, Islam MA, Shim J, et al. Gut commensal Bifidobacterium-derived extracellular vesicles modulate the therapeutic effects of anti-PD-1 in lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):3500.
- [26] Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510):1481-1489.
- [27] Zhao H, Li D, Liu J, et al. Bifidobacterium breve predicts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy combined with chemotherapy in Chinese NSCLC patients[J]. *Cancer Med*, 2022, 12(5):6325-6336.
- [28] Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, et al. Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1236-1242.
- [29] Paz Del Socorro T, Oka K, Boulard O, et al. The biotherapeutic Clostridium butyricum MIYAIRI 588 strain potentiates enterotropism of Ror γ + Treg and PD-1 blockade efficacy[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1):2315631.
- [30] Zhao J, Wang Y, Wang J, et al. Lactobacillus kefirnafiensis ZW18 from Kefir enhances the anti-tumor effect of anti-programmed cell death 1 (PD-1) immunotherapy by modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2022, 13(19):10023-10033.
- [31] Gao G, Ma T, Zhang T, et al. Adjunctive Probiotic Lactobacillus rhamnosus Probio-M9 Administration Enhances the Effect of Anti-PD-1 Anti-tumor Therapy via Restoring Antibiotic-Disrupted Gut Microbiota[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:772532.
- [32] Katayama Y, Yamada T, Shimamoto T, et al. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6):847-853.
- [33] He D, Li X, An R, et al. Response to PD-1-Based Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Altered by Gut Microbiota[J]. *Oncol Ther*, 2021, 9(2):647-657.
- [34] Griffin ME, Espinosa J, Becker JL, et al. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2021, 373(6558):1040-1046.
- [35] Lee PJ, Hung CM, Yang AJ, et al. MS-20 enhances the gut microbiota-associated antitumor effects of anti-PD1 antibody[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1):2380061.
- [36] Serna-Blasco R, Festa AR, Sanz-Moreno S, et al. Abstract 6684: Impact of fecal microbiome on the efficacy of neoadjuvant chemo-immunotherapy and colitis adverse events; Findings from the NADIM II Trial[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(Suppl 6):6684.
- [37] Jang HJ, Choi JY, Kim K, et al. Relationship of the lung microbiome with PD-L1 expression and immunotherapy response in lung cancer[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):322.
- [38] Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response[J]. *J Clin Invest*, 2019, 130(1):466-479.
- [39] Nomura M, Nagatomo R, Doi K, et al. Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4):e202895.
- [40] Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2168.
- [41] Guo C, Kong L, Xiao L, et al. The impact of the gut microbiome on tumor immunotherapy: from mechanism to application strategies[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):188.
- [42] Yi M, Jiao D, Qin S, et al. Manipulating Gut Microbiota Composition to Enhance the Therapeutic Effect of Cancer Immunotherapy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18:1534735419876351.
- [43] Uribe-Herranz M, Bittinger K, Rafail S, et al. Gut microbiota modulates adoptive cell therapy via CD8 α dendritic cells and IL-12[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(4):e94952.
- [44] Shi L, Sheng J, Wang M, et al. Combination Therapy of TGF- β Blockade and Commensal-derived Probiotics Provides Enhanced Antitumor Immune Response and Tumor Suppression[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14):4115-4129.
- [45] Liu X, Lu B, Jia X, et al. The gut microbial characteristics and underlying mechanisms of patients with different clinical prognoses from immunotherapy by landmark analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16 Suppl):2606.
- [46] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzale G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529):602-609.
- [47] Lu Y, Yuan X, Wang M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses; mechanisms and therapeutic strategies[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):47.
- [48] Zhang SL, Mao YQ, Zhang ZY, et al. Pectin supplement significantly enhanced the anti-PD-1 efficacy in tumor-bearing mice humanized with gut microbiota from patients with colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9):4155-4170.
- [49] Messaoudene M, Pidgeon R, Richard C, et al. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(4):1070-1087.
- [50] Xin Y, Liu CG, Zang D, et al. Gut microbiota and dietary intervention: affecting immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1343450.

(收稿日期:2025-11-04)

(本文编辑:李昊阳)