

# 肠道微生物稳态影响抗肿瘤治疗的研究进展

鲁弘骏 陈晖 黄颀刚

【摘要】 正常人体肠道中存在着大量微生物群落,并在种群、数量上保持相对稳定的动态平衡,参与并影响机体炎症、免疫等反应。肿瘤患者的肠道微生物群落受到内外因的影响,其组成和平衡可能发生改变,即肠道微生物失稳态,这对抗肿瘤治疗产生一定的影响。本文就肠道微生物稳态与抗肿瘤治疗关系的研究进展作一综述。

【关键词】 肠道微生物稳态 抗肿瘤治疗 炎症反应 免疫反应

人体肠道存在着大量微生物群落,对人类的生理过程具有重要影响,尤其是炎症和免疫反应<sup>[1]</sup>。正常宿主肠道黏膜上皮细胞和免疫细胞上寄生的微生物群落,在种群、数量上保持相对稳定的动态平衡,即肠道微生物稳态,该稳态在食物消化、组织代谢、肠道相关淋巴组织发育、胆汁酸代谢、维生素 B 及维生素 K 合成等过程中起着关键作用。此外,微生物的抗原及代谢产物还能刺激机体产生细胞因子来对抗病原体。研究表明在肿瘤发生、发展及治疗的过程中,患者肠道内微生物群落种类及数量可能发生了变化,即肠道微生物失稳态<sup>[2]</sup>。在肠道内微生物失衡状态与再平衡因素的交互作用下,致炎通路被激活,免疫通路失活,抗肿瘤治疗的疗效、预后及结局可能发生转变。目前已在多种类型癌症中证实,肠道微生物稳态与抗肿瘤治疗有关<sup>[3]</sup>。因此,笔者就肠道微生物稳态与抗肿瘤治疗的相关性作一综述。

## 1 肠道微生物群落与肿瘤发生、发展的关系

1.1 肠道微生物群落与肿瘤的发生 近年来,有研究通过减少与抑制大肠癌相关的脆弱类杆菌来抑制炎症过程,结果表明根除微生物可能有助于抑制肿瘤的发生。有研究对荷瘤小鼠进行诱导结肠炎相关结直肠癌

的干预实验中,发现炎症期间抗生素干预能减少肿瘤的发生,而未经抗生素清除微生物的小鼠肿瘤负荷增加了 2 倍;同时发现通过肠道微生物移植到无菌小鼠的干预方式会刺激结肠肿瘤的发展<sup>[4-5]</sup>。肠道肠毒素性脆弱类杆菌可以分泌脆弱类杆菌毒素,引起炎症性腹泻的表现,但也能定植于部分人群而不导致任何症状。某些特异病原体感染能促进肿瘤的发生,目前已明确的有人乳头瘤病毒、幽门螺杆菌、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等<sup>[6]</sup>。

1.2 肠道微生物群落与肿瘤的发展 肠道微生物群落可以通过炎症反应或炎症介质干扰宿主基因组稳定性造成损害的途径来干预肿瘤的发展,即宿主细胞信号通路途径<sup>[7]</sup>。肠道内微生物分解产物会影响肠道黏膜屏障的完整性,导致肠壁通透性增加,从而允许抗原穿透肠壁,并通过炎症因子进一步强化刺激、加剧黏膜细胞内的遗传不稳定性。例如,在肠道微生物失稳态导致的炎症过程中,血管内皮生长因子、表皮生长因子浓度升高,而它们是促进肿瘤发展的重要生长因子<sup>[8-9]</sup>。

## 2 肠道微生物稳态与抗肿瘤治疗的关系

相关研究表明,抗肿瘤治疗会影响人体肠道微生物群落的分布、数量及种类,进而刺激宿主产生免疫应答,导致并发症发生,最终影响疗效及预后<sup>[10]</sup>。

2.1 肠道微生物稳态与化疗 化疗过程中使用的细胞毒性药物会导致最直接的胃肠道黏膜损害,包括胃肠黏膜屏障破坏、胃肠黏膜炎症等。轻者影响抗肿瘤治疗效果,重者导致预后不良甚至病死。胃肠黏膜炎症的发生受肠道共生微生物群落的影响,主要通过以下 5 种方式实现:(1)炎症过程和氧化应激,(2)肠通透性,(3)黏液层,(4)对有害、刺激的抗性上皮修复机制,(5)

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2019-274

基金项目:国家自然科学基金项目(81660334),广西自然科学基金项目(2017JJA10216)

作者单位:530022 南宁,广西医科大学第一附属医院老年消化内科(鲁弘骏、陈晖,鲁弘骏系广西医科大学硕士研究生在读);广西医科大学公共卫生学院广西艾滋病防治研究重点实验室(黄颀刚)

通信作者:陈晖,E-mail:chenhui680804@163.com

活化和释放免疫效应分子。

生物代谢表型主要由基因组、肠道微生物群落、所处环境及摄入的外源物等决定。化疗对患者的影响主要表现在肠道微生物群落明显改变,从而影响生物代谢表型<sup>[11]</sup>。细菌和宿主之间的相互作用,可能会进一步影响宿主的代谢表型,从而影响化疗对宿主预期效应。以肌苷为例,它是腺苷的天然代谢产物,具有抗炎、免疫抑制的作用。对小鼠血清的代谢分析发现,接受吉西他滨治疗的小鼠中肌苷含量明显降低<sup>[12]</sup>。深入研究发现,某些肠道微生物参与肌苷水平的调节,如乳酸杆菌可逆转肌苷的消耗,导致肌苷水平升高<sup>[13]</sup>。

通过调节肠道微生物群落活性来提高药物疗效或减轻毒性,是改善化疗效果的 2 个重要方向。研究表明,调节靶向微生物群落的稳态及活性,可以减轻伊立替康对小鼠造成的胃肠道毒性反应<sup>[14]</sup>。在无病原小鼠的研究中,发现一些 G<sup>+</sup>菌可提高环磷酰胺的治疗效果,其机制是环磷酰胺引起肠上皮屏障破坏后,细菌及其代谢产物可通过移位作用刺激 Th17 和 Th1 细胞引导直接抗肿瘤免疫应答,从而提升抗肿瘤效应<sup>[15]</sup>。皮下淋巴瘤小鼠模型研究发现,鉴别出具有种属特异性的肠道细菌并使髓样细胞释放活性氧,从而增强奥沙利铂的化疗作用<sup>[16]</sup>。可见,某些共生状态的肠道微生物在肿瘤化疗期间可起到与化疗药物的协同抗肿瘤效应,维持肠道微生物稳态,在一定程度上提升治疗效果。

**2.2 肠道微生物稳态与放疗** 放疗是导致肠道微生物群落发生改变的一个重要物理因素。电离辐射会对肠道黏膜及微生物群落带来直接、明显的损害<sup>[17]</sup>。通过观察放疗后出现急性腹泻患者的肠道微生物群落状况,发现微生物种类、数量及稳态均呈现多样性改变。一项关于放疗诱发小鼠肠炎的研究发现,伴随肠道炎症的发生,小鼠肠道微生物群落发生了改变<sup>[18]</sup>。有研究表明,采用肠道微生物生态学分析的方式进行风险评估,及时监测并发现肠道微生物失稳态情况,并作积极调整与干预,将有助于减少放疗带来的毒性反应<sup>[19]</sup>。此外,肠道微生物移植也能减轻辐射毒性。有研究通过粪便微生物移植来提高受辐射照射小鼠的存活率,结果显示粪便微生物移植能提高小鼠外周血 WBC、改善胃肠道功能及肠上皮的完整性<sup>[20]</sup>。

**2.3 肠道微生物稳态与免疫治疗** 在免疫治疗兴起初期就有研究发现肠道微生物群落与人体免疫系统之间的联系,即特定肠道细菌菌群可以影响临床前小鼠癌症模型的免疫检查点抑制剂(ICI)疗效。ICI 是通过阻断癌细胞逃避 CD8<sup>+</sup> T 细胞杀伤的能力,进而实现抗

肿瘤作用<sup>[21]</sup>。近年来,越来越多临床研究证实肿瘤患者肠道微生物群落状态与免疫治疗的疗效有关。

早期动物实验对免疫治疗 CTLA-4 阻滞剂(伊比利木)单抗产生的疗效与肠道微生物组分的相关性进行研究,比较了抗 CTLA-4 抗体作用于常规组(特定无病原体)和无菌组荷瘤小鼠的疗效,结果发现常规组的肿瘤进展得到控制,而无菌组未显示抗肿瘤效果。人源化小鼠动物实验结果发现,通过粪便微生物移植方式,将异体微生物移植到无菌或抗生素处理的动物中,可重新形成肠道微生物群落;而具有正常肠道菌群的异种移植瘤小鼠予抗生素治疗后,进一步接受 ICI 治疗,结果显示小鼠肿瘤的进展显著。临床上接受抗 PD-1 或抗 PD-L1 免疫治疗的非小细胞肺癌、肾细胞癌或尿路上皮癌患者,约 1/3 曾因各种情况接受抗生素治疗<sup>[22]</sup>。统计发现,在 ICI 治疗前或期间曾接受过抗生素治疗的患者存活率较对照组明显降低。对以上人群的肠道微生物群落进行检测并筛选出 2 种特定的微生物——嗜黏液阿克曼原虫、Hirae 肠球菌,这 2 种微生物的存活状态可特异性预测 ICI 治疗反应;同时将这些细菌或含有应答粪便微生物移植于多种异种无菌移植瘤小鼠模型中,结果发现都产生了一定的肿瘤退缩效应<sup>[22]</sup>。近期一项研究也证实了该结果,它将产生 ICI 治疗应答的荷瘤小鼠粪便微生物移植到进行 PD-L1 检查点阻断治疗的无菌黑色素瘤小鼠,与接受无应答荷瘤小鼠粪便微生物移植的小鼠相比,肿瘤明显较小,CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润肿瘤也更显著<sup>[23]</sup>。在动物模型中,粪杆菌的丰度与 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润直接相关。经抗生素处理或无免疫治疗应答的小鼠接受产生免疫治疗应答小鼠粪便微生物移植后,可恢复抗 PD-1 治疗的免疫应答。在预后研究中,对 PD-1 靶点治疗有反应的转移性黑色素瘤个体较无应答者的微生物群落更多样化,同时具有高丰度的单一细菌属粪杆菌的患者 600d 后仍保持疾病无进展状态的可能性是低丰度粪杆菌患者的 2 倍以上。Matson 等<sup>[24]</sup>从在转移性黑色素瘤患者肠道微生物群落中鉴定出 8 个群落和 2 个种属,结果发现具有上述微生物分布的 PD-1 治疗应答者明显优于非应答者。同时通过动物研究佐证,通过粪便微生物移植无菌小鼠重现供体肠道微生物谱的表型,与既往报道的抗 PD-1 反应性相关特征性的微生物种谱一致,如粪肠球菌、柯林赛拉气相杆菌等。经检测发现,与 Th1 极化、翅膀状螺旋转录因子调节性 T 细胞减少等有关,推测与免疫治疗相关的抗肿瘤免疫增强效应有关<sup>[24]</sup>。在转移性黑色素瘤患者抗 PD-1 治疗与肠道微生物谱

关系的研究中, Gopalakrishnan 等<sup>[25]</sup>确认了瘤胃球菌菌群在 ICI 应答者的富集现象。ICI 治疗反应性与肠道微生物群落的丰度和多样性有关, 涉及肠道微生物群落的总体组成及分布, 这可能有助于预测并区分 ICI 治疗有反应者与无反应者<sup>[26]</sup>。尽管研究都观察到了依赖于肠道微生物的 T 细胞浸润于肿瘤中(ICI 治疗成功的先决条件), 但具体机制有待阐明。

目前尚不清楚在免疫检查点抑制效应的背景下, 哪些肠道微生物具有免疫调节作用。尽管基因组测序提供了关于肠道微生物群落发育结构及功能的有用信息, 但未明确阐明微生物的具体代谢及效应过程。在未来研究中, 识别与 ICI 反应性或非反应性相关的其他生物标志物至关重要。

### 3 小结

许多细胞毒性药物会导致胃肠黏膜炎症, 这与肠道屏障恶化和细菌移位有关。这些药物会引起中性粒细胞减少, 细菌移位可导致全身感染, 从而需要抗生素干预。而抗生素的使用会扰乱肠道微生物群落甚至使有益菌群丧失, 随之发生的微生物群落失稳态会引发一系列问题。通过补充和调整外源性肠道微生物, 可能有助于维持抗肿瘤治疗患者的肠道微生物稳态。一项单中心回顾性研究选取长程化疗伴复发、难治性艰难梭菌感染的患者, 以粪便微生物移植的方式帮助患者重新建立肠道微生物稳态<sup>[27]</sup>。所有患者艰难梭菌平均感染 4 次, 万古霉素、甲硝唑等药物平均治疗 106d, 经粪便微生物移植治疗的患者存活超过 60d; 提示粪便微生物移植是一种安全、有效的治疗方法<sup>[27]</sup>。益生菌具有激活细胞保护途径、缓解活性氧种类、替换致病细菌和维持肠屏障完整性的作用。对 150 例接受基于 5-氟尿嘧啶化疗的结直肠癌患者进行益生菌补充, 结果发现 3~4 级腹泻发生率较安慰剂组明显降低<sup>[28]</sup>。一项荟萃分析结果表明, 益生菌补充可降低癌症患者腹泻发生率<sup>[29]</sup>。对于盆腔恶性肿瘤放疗导致胃肠道黏膜炎症的处理, 目前专家共识和指南均推荐使用益生菌来预防和治疗腹泻<sup>[30]</sup>。

综上所述, 目前关于肠道微生物群落对抗肿瘤治疗结局的具体影响尚未明确。现有研究资料及证据提示, 肠道微生物稳态可能是抗肿瘤治疗成功的一个重要条件。

### 4 参考文献

[1] 甄建华, 于河, 谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述[J]. 中华中医药

杂志, 2017, 32(7):3069-3075.

- [2] 蒋建文, 李兰娟. 人体微生态与疾病的研究现状和展望[J]. 传染病信息, 2016, 29(5):257-263. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2016.05.001.
- [3] 方戴琼, 顾思岚, 石鼎, 等. 人体肠道微生态与疾病发生发展的关系及机制研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(05):614-617. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201605032.
- [4] Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009(9):799-809. DOI:10.1038/nri2653.
- [5] Zackular JP, Baxter NT, Chen GY, et al. Manipulation of the Gut Microbiota Reveals Role in Colon Tumorigenesis[J]. mSphere, 2015, 1:e1-15. DOI:10.1128/mSphere.00001-15. DOI:10.1128/mSphere.00001-15.
- [6] Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy[J]. Cell Host Microbe, 2011(10):324-335. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.003.
- [7] Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013(13): 800-812. DOI: 10.1038/nrc3610.
- [8] Cianchi F, Cortesini C, Fantappiè O, et al. Cyclooxygenase-2 activation mediates the proangiogenic effect of nitric oxide in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2004(10): 2694-2704. DOI: 0.1158/1078-0432.CCR-03-0192.
- [9] Rooks MG, Garrett WS. Bacteria, food and cancer[J]. F1000 Biol Rep, 2011(3):12. DOI:10.3410/B3-12.
- [10] Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immuno-surveillance[J]. Immunity, 2013, 39:74-88. DOI:10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [11] Forsgard RA, Marrachelli VG, Korpela K, et al. Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity is associated with changes in serum and urine metabolome and fecal microbiota in male Sprague-Dawley rats[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(2):317-332. DOI:10.1007/s00280-017-3364-z.
- [12] He B, Hoang TK, Wang T, et al. Resetting microbiota by Lactobacillus reuteri inhibits Treg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors[J]. J Exped, 2016, 214(1):107-123. DOI:10.1084/jem.20160961.
- [13] Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme[J]. Science, 2010, 330: 831-835. DOI:10.1126/science.1191175.
- [14] Viaud S, Flament C, Zoubir M, et al. Cyclophosphamide induces differentiation of Th17 cells in cancer patients[J]. Cancer Res, 2011, 71: 661-665. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1259.
- [15] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. Science, 2013, 342: 971-976. DOI:10.1126/science.1240537.
- [16] Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE2[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15: 95-102. DOI:10.1016/j.chom.2013.12.010.
- [17] Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11: 239-253.

- DOI:10.1038/nrc3007.
- [18] Crawford PA, Gordon JI. Microbial regulation of intestinal radio-sensitivity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:13254–13259. DOI:10.1073/pnas.0504830102.
- [19] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480:480–489. DOI:10.1038/nature10673.
- [20] Surana NK, Kasper DL. Moving beyond microbiome-wide associations to causal microbe identification[J]. *Nature*, 2017, 552:244–247. DOI:10.1038/nature25019.
- [21] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:711–723.
- [22] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy in epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359:91–97. DOI:10.1126/science.aan3706.
- [23] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359:97–103. DOI:10.1126/science.aan4236.
- [24] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):104. DOI:10.1126/science.aao3290.
- [25] 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. DOI:10.1126/science.aan4236.
- [26] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut-microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079. DOI:10.1126/science.aad1329.
- [27] Hefazi M, Patnaik MM, Hogan WJ, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with cancer treated with cytotoxic chemotherapy: a single-institution retrospective case series[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2017, 92(11):1617–1624. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.08.016.
- [28] 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. DOI:10.1038/sj.bjc.6603990.
- [29] Hassan H, Rompola M, Glaser AW, et al. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2018, 26(8):2503–2509. DOI:10.1007/s00520-018-4216-z.
- [30] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*, 2014, 120(10):1453–1461. DOI:10.1002/cncr.28592.

(收稿日期:2019-01-23)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 718 页)

- [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:1262. DOI:10.1093/jnci/dji250.
- [30] Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:3784–3796. DOI:10.1200/JCO.2009.26.3756.
- [31] Le RI, Dell'Aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135:603. DOI:10.1007/s10549-012-2198-y.
- [32] Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:967. DOI:10.1200/JCO.2009.24.5902.
- [33] Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:3665. DOI:10.1200/JCO.2012.42.2097.
- [34] De Placido S, Gallo C, De Laurentis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19:474. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30116-5.
- [35] Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation due to treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:936–942.
- [36] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12:1101. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70270-4.
- [37] Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103:1299. DOI:10.1093/jnci/djr242.
- [38] Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326:852. DOI:10.1056/NEJM199203263261302.
- [39] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8:119. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70003-7.

(收稿日期:2018-08-07)

(本文编辑:陈丹)