

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

但慧敏, 周永宁, 关泉林

引用本文:

但慧敏, 周永宁, 关泉林. 肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(11): 1026–1030.

DAN Huimin, ZHOU Yongning, GUAN Quanlin. Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(11): 1026–1030.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(6): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 604–608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 858–863 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>



杂志官网



微信公众号

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

但慧敏¹, 周永宁², 关泉林²

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

DAN Huimin¹, ZHOU Yongning², GUAN Quanlin²

1. Department of Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Province Key Laboratory of Gastrointestinal Diseases, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding Author: GUAN Quanlin, E-mail: guanquanlin@163.com

Abstract: Intestinal microbiota are able to influence tumor initiation, progression, as well as therapy through local or systemic inflammation. Currently, the role of intestinal microbiota in cancer treatment is becoming increasingly significant, and investigators have found that intestinal microbiota affect the responsiveness of solid tumor to immune checkpoint inhibitor treatment, but the mechanisms responsible for inter-individual differences in immune responses are unclear. Some scholars believe that gut microbiota may play a potential regulatory role in it, such as Akkermansia muciniphila, lactobacillus and bifidobacterium can regulate the function of tumor cells and immune cells, and promote the production of a variety of cytokines, thereby improving the therapeutic effect of immune checkpoint inhibitors. Therefore, in this paper, the effects of gut microbiota on tumor cells and immune cells, as well as the current status of research on gut microbiota and immune checkpoint inhibitors are described.

Key words: Gut microbiome; Akkermansia muciniphila; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

摘要: 肠道菌群能够通过局部或全身炎症反应影响肿瘤的发生、发展以及治疗。目前, 肠道菌群在肿瘤治疗中的作用越来越显著, 研究发现, 肠道菌群影响实体瘤免疫检查点抑制剂治疗反应, 但造成个体间免疫反应差异的机制尚不清楚。有学者认为, 肠道菌群在其中可能发挥潜在的调节作用。例如嗜黏蛋白-阿克曼菌、乳酸杆菌及双歧杆菌等都具有调节肿瘤细胞及免疫细胞功能, 并促进多种细胞因子的产生, 进而提高免疫检查点抑制剂治疗效果。因此, 本文就肠道菌群对肿瘤细胞及免疫细胞的影响和目前肠道菌群与免疫检查点抑制剂的研究现状做一阐述。

关键词: 肠道菌群; 嗜黏蛋白-阿克曼菌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R730.231; R730.51

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肠道菌群与人类多种疾病的发生关系密切, 因而受到广泛关注^[1]。寄生在胃肠道的共生微生物与人体健康密切相关^[2-3]。如肠道菌群通过阻止病原体的生长, 产生有益的微生物, 促进营养物质代谢和人体健康^[4]。目前, 已认识到它们通过代谢、免疫调节等多种功能维持宿主的健康和生理活动^[5]。肠道微生物群还可影响局部和全身炎症反

应, 但尚不清楚共生菌是如何影响无菌肿瘤微环境中的炎症反应^[6]。

有研究表明肠道菌群具有抗癌的积极作用, 它们通过增强宿主抗肿瘤免疫反应抵抗肠道以外的恶性肿瘤^[7]。有研究显示肠道菌群能提高免疫检查点抑制剂反应性, 如嗜黏蛋白-阿克曼菌具有调节肿瘤细胞和免疫细胞双重活性, 进而提高免疫检查点抑制剂的疗效^[8]。这些研究为识别可能具有抗癌作用的微生物奠定了理论基础。

1 肠道菌群与肿瘤的关系

人体肠道中约有 3.8×10^{13} 个细菌, 重量接近1.8千克, 统称肠道微生物组。肠道中的细菌基因组被誉为影响人类健康的“第二基因组”^[9]。肠道菌群与宿主精神行为、营养、免疫、发育等方面的关系十分密切。近年来, 癌症和肠道菌群之间的联系已得

收稿日期: 2019-03-14; 修回日期: 2019-07-08

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC0908300)

作者单位: 1. 730000 兰州, 兰州大学第一医院肿瘤科; 2. 730000 兰州, 兰州大学第一医院 甘肃省胃肠病重点实验室

通信作者: 关泉林(1968-), 男, 教授, 主要从事胃癌相关基础和临床研究, E-mail: guanquanlin@163.com

作者简介: 但慧敏(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事胃肠肿瘤相关研究

到研究证实^[10-11]，正常的肠道菌群对肿瘤的影响具有多样性。肠道菌群在一定的条件下可促进肿瘤的发生，如产生有毒代谢物或致癌产物作为直接促癌因素，间接促癌因素包括引发炎症反应或免疫抑制；另一方面，肠道正常菌群又可以抑制肿瘤的发生，大量研究发现细菌感染与肿瘤消退有关联性，证明细菌具有潜在的治疗癌症的作用。

Mastromarino等^[12]在1978年的研究中发现了直肠癌患者优杆菌属与梭状杆菌属数目比健康人群多，而厌氧菌和需氧菌数量与健康人群无明显差别，提示某些肠道细菌有促癌作用。Mizutani等^[13]发现大肠杆菌、粪球菌和副腐化梭状芽胞杆菌联合应用能促进肝脏肿瘤的发生，嗜酸乳杆菌、双歧杆菌能负调节上述细菌的促癌作用。Ponzetto等的一项研究显示^[14]，幽门螺杆菌空泡毒素（V acro-lating Cytotoxin, VacA）特异性血清阳性与结直肠癌发病率增加11%相关，证明幽门螺杆菌感染可能与结直肠癌的风险增加有关，提示幽门螺杆菌感染可能在结直肠癌发展中具有病理生理作用。细菌感染引起的慢性炎症反应介质，如肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1），促使核转录因子 κ B（nuclear transcription factor κ B, NF- κ B）产生，引起细胞增殖，抑制细胞凋亡，证明炎症反应在引起肿瘤发生的过程中起到一定的作用。

2 肠道细菌对肿瘤细胞和免疫细胞的影响

微生物群在恢复免疫检查点抑制剂应答方面的活性可能与其促进肿瘤细胞凋亡和增加免疫细胞活性有关，从而为识别应答的新生标志物开辟了道路。细菌增强机体免疫系统抗肿瘤反应属于细菌固有的抗肿瘤作用，细菌释放的毒素具有高度免疫原性可提高免疫系统对肿瘤抗原的识别。

2.1 肠道细菌抑制肿瘤细胞增殖及促进凋亡

嗜黏蛋白-艾克曼菌（*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*）是由荷兰瓦赫宁根大学的研究人员首次从人粪便中分离的一种肠道细菌，属疣微菌门^[15]。*A. muciniphila*能降解胃肠道中的黏蛋白^[16]，并对膳食中的多糖水解和发酵，产生以乙酸和丙酸为主的短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs），从而调控细胞脂代谢与生长过程中的多种转录因子和基因表达^[17]。短链脂肪酸（SCFAs）作为孤儿G蛋白偶联受体（G-protein-coupled receptors, GPCRs）GPR41和GPR43的配体，对癌细胞和免疫细胞具有双重活性，以此促进

抗PD-1药物疗效的发挥^[8]。GPR43可以通过调控短链脂肪酸诱导的癌细胞凋亡发挥抑癌活性。丙酸通过抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases, HDACs）诱导组蛋白高乙酰化，促进染色质松弛，增加DNA与转录因子的活性，激活细胞周期抑制因子p21，导致G₁期阻滞和癌细胞凋亡^[18]。同时下调凋亡抑制因子（inhibitor of apoptosis proteins, IAP）家族中数个成员的表达以及上调起始凋亡蛋白酶6、7、8和执行凋亡蛋白3的基因表达来维持肿瘤免疫治疗，如提高抗程序性细胞死亡蛋白1抗体（programmed cell death 1, PD-1）治疗疗效^[19]。

乳酸杆菌具有抵御有害微生物侵袭和抑制肿瘤发生发展等作用^[20]。Hwang等^[21]研究发现将乳酸杆菌和胃癌KATO3细胞共同孵育48 h后，胃癌KATO3细胞生长受到显著抑制，并诱导大部分KATO3细胞凋亡。Tiptirikourpeti等^[22]在鼠结肠癌CT26细胞和人结肠癌HT29细胞中添加干酪乳杆菌ATCC393（*Lactobacillus casei* ATCC393），发现干酪乳杆菌ATCC393浓度越大，结肠癌细胞增殖抑制作用越明显，与干酪乳杆菌ATCC393共同孵育24 h的结肠癌细胞活力明显下降。双歧杆菌属革兰阳性无芽孢厌氧菌，对维持机体健康具有重要作用^[23]。摄入含有乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌后肿瘤细胞凋亡的增加可由SCFA引起，尤其是丁酸，能抑制癌细胞的增殖并引发其分化^[24]。而Sivan等^[25]的实验研究显示，单独口服双歧杆菌可以控制肿瘤的生长趋势，与使用抗PD-L1特异性抗体疗效相当，且两者合用几乎可以控制肿瘤的扩散。研究表明乳酸杆菌及双歧杆菌均能诱导一氧化氮（NO）的合成^[26-27]，且NO具有修复细胞DNA、通过诱导细胞毒性反应促进肿瘤细胞凋亡等抗肿瘤作用^[28-29]。

2.2 肠道细菌增强抗肿瘤免疫反应

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）与信号转导及转录激活因子3（signal transducers and activators of transcription 3, STAT3）是细胞内重要的转录因子^[30-31]。嗜黏蛋白-艾克曼菌产生的SCFAs抑制小鼠结肠调节性T细胞中HDAC的表达，特别是HDAC6和HDAC9的表达，可激活mTOR-S6K和STAT3通路。mTOR-S6K和STAT3通路的激活能促进CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞生成。CD4⁺T淋巴细胞增加Th17、Th1、FoxP3⁺Treg、IL-10⁺Treg分泌^[32]，其中Th1细胞可以促进INF- γ 、TNF- β 、IL-2生成；Th17能促进IL-17、IL-17A、IL-21、IL-22、IL-26分

泌；IL-17刺激 $\gamma\delta$ T细胞生成能增强抗肿瘤免疫力，SCFAs在Tc1和Tc17细胞条件下高度诱导CD8⁺T细胞中IL-10、IFN- γ 和IL-17的表达，这些细胞因子都具有促进免疫细胞抗肿瘤应答功能^[11]，且嗜黏蛋白-艾克曼菌产生的丙酸能增加血管内皮细胞中细胞间黏附分子（vascular cell adhesion molecule, ICAM-1）和E-选择素的表达，从而促进T细胞迁移，有利于形成抗肿瘤免疫微环境^[33]。

大量的研究证明乳酸杆菌及双歧杆菌均能刺激免疫细胞参与抗肿瘤反应，并促进细胞因子分泌。口服NS8乳酸杆菌的肿瘤模型小鼠可明显观察到肿瘤体积缩小，肿瘤细胞增殖程度下降，NS8乳酸杆菌能显著抑制NF- κ B的活化并上调细胞因子IL-10，体现了其对癌细胞的抑制作用^[34]。有资料显示，乳酸杆菌的细胞壁肽聚糖（whole peptidoglycan, WPG）能够提高巨噬细胞的吞噬率及吞噬指数，还能够刺激巨噬细胞产生的IL-12、TNF- α 等细胞因子的分泌，从而增强对肿瘤细胞的杀伤活性。有研究^[35]探索了双歧杆菌对免疫反应的调节作用，证明了双歧杆菌对T细胞介导的免疫反应有辅助增强作用，服用双歧杆菌的肝癌模型小鼠可改善PD-L1治疗反应，且双歧杆菌及其细胞壁肽聚糖可增加肿瘤坏死因子和白细胞介素-6的产生^[36]。此外，双歧杆菌DNA能激活树突状细胞，进而活化T细胞。这些细胞、因子等的大量出现能够提高机体免疫功能，并能抑制肿瘤细胞的生长，证明了肠道细菌对抗肿瘤免疫反应的促进作用。

3 肠道菌群与免疫抑制剂治疗研究现状

免疫检查点抑制剂的出现是癌症免疫治疗的一大突破，在研究抗肿瘤免疫反应的调节时，肠道菌群体现了其重要性，但潜在的分子机制仍然不是很清楚。最近由Sanford Burnham Prebys医学研究所研究人员发起的一项研究^[37]，指出了未折叠蛋白反应（unfolded protein response, UPR）是一种维持蛋白质健康（动态平衡）的细胞信号通路。UPR组分表达降低与治疗的反应性相关。接受免疫检查点抑制剂抗细胞毒淋巴抗原-4（cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）或细胞程序性死亡蛋白-1（programmed cell death 1, PD-1）治疗后，小鼠和人类黑色素瘤标本中UPR表达也降低。UPR信号的改变与肠道微生物群组成的改变和控制黑色素瘤生长的抗肿瘤免疫一致。显示了其可作为潜在的患者分层标志物，研究人员已将UPR确定为肠道微生物群与抗肿瘤免疫之间的一个重要联系。

Vétizou等^[38]使用抗CTLA-4治疗小鼠肿瘤模型，实验对比了无特定病原体及无菌的小鼠肉瘤模型在使用抗CTLA-4制剂之后，无特定病原体小鼠对肿瘤具有抑制作用，而无菌小鼠抑制作用不明显。该研究指出肠道菌群中的类拟杆菌属如脆弱拟杆菌、洋葱伯克氏杆菌等的多样性与其抗肿瘤作用密切相关，且能够提高白细胞介素12（IL-12）依赖性Th1免疫应答，促进肿瘤组织中树突状细胞（dendritic cells, DC）的成熟。IL-12对多种肿瘤包括结肠癌、恶性黑色素细胞瘤、肾细胞癌、肝癌、卵巢癌等的生长和转移具有强有力的抑制作用^[39]。Chaput等^[40]发现在CTLA-4治疗的黑色素瘤患者中，粪杆菌等厚壁菌门的肠道微生物群具有更好的临床反应。可预测富含粪杆菌等厚壁菌门的肠道菌群（A群）有更好的临床反应。与富含拟杆菌属（B群）的患者相比，A群患者有更长的无进展生存期（ $P=0.0039$ ），该研究还指出CD4⁺T细胞及诱导型T细胞协同刺激因子（inducible T cell costimulator, ICOS）明显增加，ICOS被认为是抗CTLA-4治疗疗效的生物标志物，富含粪杆菌的患者CD4⁺T细胞及ICOS明显增加。

Gopalakrishnan等^[41]发现受益于免疫治疗的肠道菌群样本种类丰富且疣微菌科等肠菌较丰富，在治疗无反应的小鼠肿瘤微环境中可以检测到ROR γ^+ Th17细胞密度增多，脾脏组织中调节性CD4⁺FoxP3⁺T细胞、CD4⁺IL-17⁺细胞的浸润水平更高；而治疗有反应的小鼠瘤组织中（表达CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺）的先天性效应细胞较丰富，且表达CD11b⁺CD11c⁺的骨髓抑制细胞（myeloid derived suppressor cells, MDSCs）水平较治疗无反应小鼠低。转移性黑色素瘤患者使用抗PD-1单抗治疗后有效患者的菌群多样性显著高于无效患者，两组患者的无进展生存期分别为4.1月和3.5月（ $P=0.007$ ），中位总生存期分别为20.6月和11.5月（ $P<0.001$ ）。

Routy等^[42]发现使用抗生素的癌症患者无进展生存期和总生存期明显短于未使用抗生素的免疫治疗患者，在非小细胞肺癌和肾细胞癌中，与良好临床结果最显著相关的共患病菌为A. muciniphila（ $P=0.004$ ）。研究者认为嗜黏蛋白-艾克曼菌能增强Th1细胞反应活性，使干扰素- γ （INF- γ ）释放水平增加，与良好的临床结果有关，并且嗜黏蛋白-艾克曼菌还可通过依赖Th1细胞因子诱导树突状细胞分泌IL-12，IL-12可促使CCR9⁺CXCR3⁺CD4⁺T淋巴细胞募集增加。IL-12活化细胞毒性淋巴细胞

(cytotoxic lymphocyte, CTL), 刺激T细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK)分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2等多种细胞因子, 促进树突状细胞和巨噬细胞成熟和活化, 将有助于提高抗PD-1免疫治疗反应性^[43]。

Matson等^[44]对一组16例转移性黑色素瘤患者的研究也显示, 免疫检查点阻断治疗的反应性存在明显差异。对抗PD-1治疗有反应的患者在基线粪便样本中有屎肠球菌、长双歧杆菌、产气柯林斯菌和乳酸杆菌的富集($P=0.004$)。给无菌小鼠移植这些对治疗有反应的肠菌, 发现肿瘤生长速度较慢, 免疫治疗的疗效显著提高。这些效应是由肿瘤微环境中CD8⁺T细胞密度的增加和FoxP3⁺CD4⁺调节性T细胞的减少介导的。

Tanoue等^[45]发现有11株细菌能提高免疫治疗效果, 且与INF γ ⁺CD8⁺T细胞水平呈正相关关系。这11株菌株组成了一个细菌“联合体”, 它们共同诱导炎性细胞而不引起炎性反应, 其主要依赖于CD103⁺树突状细胞和主要组织相容(MHC) I a类分子的介导。这是首次鉴定出的、可以增强免疫检查点抑制剂效果的人类肠道细菌“联合体”。但有研究者提出, 细菌移植前需要使用抗生素对患者进行预处理, 让细菌能够顺利地定植, 这种处理可能会增加患者艰难梭菌感染的风险。这些都还需要在未来的试验中进行验证, 找到能够平衡疗效与风险的方法^[46]。

癌症治疗失败的一个关键原因是肿瘤细胞逃避免疫监视, 而免疫监视通常会识别并消除肿瘤细胞^[47]。肿瘤浸润CD8⁺T细胞、辅助T1 (TH1) 细胞、CD4⁺T细胞和CD103⁺DCs被广泛认为是多种抗癌治疗反应的核心^[48-50]。部分有益菌群能提高肿瘤组织中免疫细胞浸润, 作为肿瘤免疫治疗有利生物标志物, 为后续治疗及提高肿瘤患者获益率提供可能。而抗生素的使用可能会影响免疫检查点抑制剂的疗效^[51]。了解这些肿瘤细胞内因和外因引起的原发性、适应性和获得性免疫耐受机制对于提高肿瘤患者免疫治疗反应以及降低免疫相关不良事件的风险具有重要意义。

4 总结与展望

目前, 肠道菌群的作用逐渐被人们重视, 旨在调节肠道菌群的策略越来越被认为是改善免疫治疗效果的有效工具。肠道菌群一方面通过影响肿瘤细胞生长周期促进其凋亡, 另一方面通过增加肿瘤组织中的免疫细胞浸润并促进细胞因子分泌, 进而提高免疫检查点抑制剂疗效。这些有益

菌类诸如粪杆菌属、双歧杆菌、乳酸杆菌、嗜黏蛋白—艾克曼菌等。我们需要深入的基础研究来揭示菌株在人体内产生深刻的免疫调节作用的精确机制, 筛选出对肿瘤治疗有益的细菌, 提高临床免疫治疗药物获益程度。

参考文献:

- [1] Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, *et al.* The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 570-580.
- [2] Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 80.
- [3] Zmora N, Zeevi D, Korem T, *et al.* Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1): 12-20.
- [4] Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 271-285.
- [5] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [6] 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.
- [7] Zitvogel L, Ma Y, Raouf D, *et al.* The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1366-1370.
- [8] Santoni M, Piva F, Conti A, *et al.* Re: Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-based Immunotherapy Against Epithelial Tumors[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(4): 521-522.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [10] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, *et al.* Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [11] Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, *et al.* Anticancer effects of the microbiome and its products[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(8): 465-478.
- [12] Mastromarino AJ, Reddy BS, Wynder EL. Fecal profiles of anaerobic microflora of large bowel cancer patients and patients with nonhereditary large bowel polyps[J]. *Cancer Res*, 1978, 38(12): 4458-4462.
- [13] Mizutani T, Mitsuoka T. Inhibitory effect of some intestinal bacteria on liver tumorigenesis in gnotobiotic C3H/He male mice[J]. *Cancer Lett*, 1980, 11(2): 89-95.
- [14] Ponzetto A, Figura N. Colon Cancer Risk and VacA Toxin of *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2356.
- [15] Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, *et al.* *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2004, 54(Pt 5): 1469-1476.
- [16] Shin J, Noh JR, Chang DH, *et al.* Elucidation of *Akkermansia muciniphila* Probiotic Traits Driven by Mucin Depletion[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1137.
- [17] Greer RL, Dong X, Moraes AC, *et al.* *Akkermansia muciniphila* mediates negative effects of IFN γ on glucose metabolism[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13329.
- [18] Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, *et al.* The effects of short-chain

- fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation[J]. *J Nutr*, 2002, 132(5): 1012-1017.
- [19] Tang Y, Chen Y, Jiang H, *et al.* G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(4): 847-856.
- [20] Abedin-Do A, Taherian-Esfahani Z, Ghafouri-Fard S, *et al.* Immunomodulatory effects of Lactobacillus strains: emphasis on their effects on cancer cells[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(12): 1307-1329.
- [21] Hwang JW, Baek YM, Yang KE, *et al.* Lactobacillus casei extract induces apoptosis in gastric cancer by inhibiting NF-kappaB and mTOR-mediated signaling[J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12(2): 165-173.
- [22] Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, *et al.* Lactobacillus casei Exerts Anti-Proliferative Effects Accompanied by Apoptotic Cell Death and Up-Regulation of TRAIL in Colon Carcinoma Cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e147960.
- [23] Yang C, Fujita Y, Ren Q, *et al.* Bifidobacterium in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45942.
- [24] Nowak A, Paliwoda A, Blasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018: 1-12. [Epub ahead of print]
- [25] Sivan A, Corrales L, Hubert N, *et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [26] Robles-Vera I, Toral M, de la Visitacion N, *et al.* The Probiotic Lactobacillus fermentum Prevents Dysbiosis and Vascular Oxidative Stress in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Blockade[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(19): e1800298.
- [27] Lee DK, Jang S, Kim MJ, *et al.* Anti-proliferative effects of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 extract on human colon cancer cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 310.
- [28] Oleson BJ, Broniowska KA, Yeo CT, *et al.* The role of metabolic flexibility in the regulation of the DNA damage response by nitric oxide[J]. *Mol Cell Biol*, 2019. pii: MCB. 00153-19.
- [29] Zhang X, Jin L, Tian Z, *et al.* Nitric oxide inhibits autophagy and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(3): 1054-1063.
- [30] Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [31] Huynh J, Chand A, Gough D, *et al.* Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer-using tissue repair as a road map[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(2): 82-96.
- [32] Barilla RM, Diskin B, Caso RC, *et al.* Specialized dendritic cells induce tumor-promoting IL-10(+)/IL-17(+) FoxP3(neg) regulatory CD4(+) T cells in pancreatic carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1424.
- [33] Miller SJ, Zaloga GP, Hoggatt AM, *et al.* Short-chain fatty acids modulate gene expression for vascular endothelial cell adhesion molecules[J]. *Nutrition*, 2005, 21(6): 740-748.
- [34] 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.
- [35] Rong Y, Dong Z, Hong Z, *et al.* Reactivity toward Bifidobacterium longum and Enterococcus hirae demonstrate robust CD8(+) T cell response and better prognosis in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 352-359.
- [36] 张宝元, 马晓红, 刘震, 等. 双歧杆菌及其WPG对S180荷瘤小鼠免疫调节和抑瘤作用研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13(1): 8-10. [Zhang BY, Ma XH, Liu Z, *et al.* Study on immunomodulation and antitumor activity of Bifidobacterium and its cell wall preparation in S180 tumor mice[J]. *Zhongguo Wei Sheng Tai Xue Za Zhi*, 2001, 13(1): 8-10.]
- [37] Li Y, Tinoco R, Elmen L, *et al.* Gut microbiota dependent anti-tumor immunity restricts melanoma growth in Rnf5(-/-) mice[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1492.
- [38] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [39] Lasek W, Zagodzón R, Jakobsiak M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy?[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(5): 419-435.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [43] Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, *et al.* New insights into IL-12-mediated tumor suppression[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(2): 237-246.
- [44] 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): 104-108.
- [45] 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.
- [46] Reticker-Flynn NE, Engleman EG. A gut punch fights cancer and infection[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 573-574.
- [47] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98-106.
- [48] Salmon H, Idoyaga J, Rahman A, *et al.* Expansion and Activation of CD103(+) Dendritic Cell Progenitors at the Tumor Site Enhances Tumor Responses to Therapeutic PD-L1 and BRAF Inhibition[J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 924-938.
- [49] Dai P, Wang W, Yang N, *et al.* Intratumoral delivery of inactivated modified vaccinia virus Ankara (iMVA) induces systemic antitumor immunity via STING and Batf3-dependent dendritic cells[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(11). pii: eaal1713.
- [50] Spranger S, Dai D, Horton B, *et al.* Tumor-Residing Batf3 Dendritic Cells Are Required for Effector T Cell Trafficking and Adoptive T Cell Therapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723.
- [51] 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.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

但慧敏: 文献的搜集整理及部分稿件的撰写

周永宁: 部分文稿撰写、整理及修改

关泉林: 选题和文章架构的确定及文稿的修改