

肠道菌群在肿瘤免疫治疗方面的研究进展



张晓青¹, 苏日娜², 刘 帅³, 张 凯¹, 贺 晶¹, 王玉超¹, 栾 巍⁴

1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院 (呼和浩特 010017)
2. 内蒙古自治区人民医院腹部肿瘤外科 (呼和浩特 010017)
3. 武警内蒙古总队医院日间病房 (呼和浩特 010041)
4. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

【摘要】肠道菌群在维持和调控肠道微环境中发挥着关键作用, 其生态系统复杂且多样。随着基因组学和代谢组学技术的发展, 肠道菌群在肿瘤发生、进展及治疗中的作用逐渐受到广泛关注。研究表明, 肠道菌群不仅参与肿瘤的发生发展, 还可通过调节宿主免疫系统影响肿瘤免疫反应, 从而激活免疫系统并增强抗肿瘤效应。大量证据显示, 肠道菌群与肿瘤免疫治疗及其相关不良反应密切相关, 具有作为肿瘤发生预测生物标志物及影响免疫治疗疗效的重要潜力。本文综述了近年来相关研究进展, 阐述了肠道菌群与肿瘤免疫的相互关系, 为进一步利用肠道菌群优化肿瘤免疫治疗提供新的思路。

【关键词】肠道菌群; 免疫系统; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤治疗

【中图分类号】R 730.51 **【文献标识码】**A

Progress of gut microbiota in tumor immunotherapy

ZHANG Xiaqing¹, SU Rina², LIU Shuai³, ZHANG Kai¹, HE Jing¹, WANG Yuchao¹, LUAN Wei²

1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China
2. Department of Abdominal Oncology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China
3. Day-care unit, Inner Mongolia Armed Police Crops Hospital, Hohhot 010041, China
4. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China

Corresponding author: LUAN Wei, Email: luan1977@126.com

【Abstract】The gut microbiota plays a pivotal role in maintaining and regulating the intestinal microenvironment, characterized by its complexity and diversity. With the advancement of genomics and metabolomics technologies, increasing attention has been directed toward the involvement of gut microbiota in tumor initiation, progression, and therapeutic response. Emerging evidence suggests that the gut microbiota not only contributes to tumor development but also modulates the host immune system, thereby influencing antitumor immune responses and enhancing immunotherapy efficacy. A growing body of studies has demonstrated close associations between the gut microbiota, tumor immunotherapy, and related adverse events. Consequently, the gut microbiota holds great potential as a predictive biomarker for tumor occurrence and as a critical regulatory factor affecting immunotherapy outcomes. This review summarizes recent advances

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202409111

基金项目: 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目 (YSXH2024KYD04)

通信作者: 栾巍, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: luan1977@126.com

in the field, highlighting the interplay between the gut microbiota and tumor immunity, and provides novel perspectives for leveraging gut microbiota to optimize cancer immunotherapy.

【Keywords】 Gut microbiota; Immune system; Immune checkpoint inhibitors; Tumour therapy

人体内共包含约 3.8×10^{13} 种微生物，它们在免疫调控及机体代谢过程中发挥关键作用，以维持宿主的健康状态并实现与宿主之间的动态平衡^[1]。肿瘤的发生发展与菌群失衡有着密切联系。近年来，肿瘤的治疗从传统的手术、化疗、放疗治疗，进入了免疫治疗新时代，各种免疫治疗药物相继获批用于晚期肿瘤的治疗，如纳武利尤单抗用于晚期胃癌的治疗^[2-3]。免疫治疗在肿瘤晚期治疗中展现了良好的疗效，但也存在对某些实体瘤的反应性较弱、免疫相关不良反应发生率相对较高，以及在治疗过程中出现免疫治疗耐药等问题^[4]。因此，提高免疫治疗的疗效并降低不良反应发生率已成为临床和科研工作的重点。2015 年，Vétizou 等^[5]首次提出肠道菌群与免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）治疗之间的关联，揭示类杆菌属的特定物种可诱导抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）的免疫刺激作用。通过调节某种特定肠道菌群，可对肿瘤免疫治疗的疗效、不良反应及耐药情况产生不同的影响。据此，本文旨在对肠道菌群及其代谢物与肿瘤、宿主免疫系统、免疫治疗及其在肿瘤治疗中的应用等方面进行探讨，以期对肿瘤免疫治疗提供新思路。

1 肠道菌群与肿瘤免疫的关系

1.1 肠道菌群与肿瘤

肿瘤的发生发展与多种因素密切相关。近年来，随着相关测序技术的发展，肠道菌群在肿瘤发生发展中的作用逐渐受到重视。大量研究表明，肠道菌群具有以下生物特性：①防止致病菌的入侵，调节人体与微生物状态的平衡，维持机体生理状态^[6]；②通过抑制致病菌在肠道内的繁殖，产生免疫反应^[7]；③调节肠道蠕动和对水的吸收，促进粪便和有害物质的排泄；④合成或促进营养吸收^[6]；⑤通过降解和去除致癌物激活抗肿瘤细胞因子，发挥其抗肿瘤作用^[8]。同时肿瘤发生发展中的一些机制，包括炎症、免疫调节、饮食成分的代谢和基因毒素的产生，也与肠道微生物群

密切相关^[9]。

研究发现，肠道菌群失调会激活肠上皮细胞核因子 κB （nuclear factor kappa-B, NF- κB ）致癌通路，驱动炎症反应，诱导肿瘤的形成^[8]。某些与肠道菌群相关的分子模式可被先天免疫的识别受体识别，从而激活 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）介导的免疫反应，导致菌群失调，形成恶性循环^[10]。以脆弱拟杆菌属为例，产肠毒素脆弱拟杆菌（ETBF）是一种在结直肠癌（colorectal cancer, CRC）患者中富集的菌株，裂解上皮钙黏素，导致肠道屏障功能受损，促进病原体和毒素的渗透，引发慢性炎症，炎症信号（如 TLR 配体）激活 NF- κB 通路^[9]，诱导促炎细胞因子（如 TNF- α ）的释放，形成肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME），激活 Th17 细胞（helper T cell 17, Th17）分泌白介素 17（interleukin-17, IL-17），结合 IL-17R 后促进上皮细胞异常增殖，同时募集中性粒细胞等炎症细胞，加剧组织损伤和 DNA 突变风险。另有研究发现，来自于 ApcMin/+ 小鼠的脆弱拟杆菌与黏膜发育不良相关，会增加 Th17 和 Th1 水平，从而触发信号转导及转录激活因子 3（signal transduction and activator of transcription 3, STAT3）刺激 CRC 的发生^[11]。此外，还发现大肠杆菌阳性可致抗肿瘤 T 细胞反应损伤，包括 ApcMin/+ 小鼠 CD3⁺ 和 CD8⁺ T 细胞减少，使结肠炎症反应增加。这些相互作用导致细胞增殖和 NF- κB 致癌通路激活增加，触发促炎反应，导致肿瘤的产生^[12]。

此外，一些菌群代谢产物也具有促进肿瘤发生的作用。梭状芽孢杆菌可产生次级胆汁酸，影响细胞有丝分裂过程，诱导 DNA 损伤和活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生，导致 CRC 患病风险增加^[8]。因此，长期高脂肪、高蛋白和低纤维饮食可刺激肝脏分泌胆汁酸，促进脂肪乳化，增加包括脱氧胆酸在内的胆汁酸肠肝循环，促进肠道肿瘤的形成^[9]。另外，菌群代谢产物多胺，是参与细胞增殖分化、组织修复、凋亡、血管生成、免疫反应、信号转导和基因表达的有机阳离子聚合物。在 CRC 小鼠模型研究中，

多胺水平在 CRC 发展过程中始终升高,表明其代谢失调可能参与了 CRC 的发展^[13]。其中亚精胺直接影响大肠杆菌菌株合成大肠杆菌毒素,表明亚精胺可能在细菌的致病性和致癌作用中发挥作用^[14-15]。

此外,肠道菌群在调控肿瘤免疫、预防肿瘤发生方面具有显著作用。部分肠道菌群及其代谢产物可结合致癌化合物,抑制病原体,增加抗氧化代谢物水平,产生抗肿瘤化合物,维持肠道屏障的完整性,调节肠道免疫^[10]。其中乳酸菌可代谢产生乳酸和 CO₂,降低肠内 pH 值,抑制病原菌的繁殖,同时乳酸菌还能与致病菌竞争消化道上皮的附着位点和营养物质,从而起到预防感染、维持肠内菌群平衡的作用。乳酸菌产生的细菌素和过氧化氢也是抑菌物质,可促进消化吸收。既往研究已在小鼠模型上证实,植物乳杆菌 LP299v 可抑制病原菌的黏附和入侵,刺激黏蛋白的合成与释放^[10]。菌群代谢产物丁酸是一种由粪杆菌产生的短链脂肪酸,能抑制血管生成,降低促血管生成因子的表达,在高葡萄糖环境中,丁酸可通过抑制组蛋白脱乙酰酶诱导癌症细胞凋亡,因此增加丁酸浓度可起到保护和预防癌症的作用^[16]。在另一项研究中,丁酸盐被证实可通过阻断 NF- κ B 信号通路和诱导 T 细胞的激活来预防癌变^[17]。由此可见,肠道菌群及其代谢物可以影响肿瘤的发生发展,在菌群失调状态下,某些细菌可能会发挥促肿瘤形成的作用,但同时,机体肠道也存在益生菌,可以调节免疫、预防肿瘤发生。

1.2 肠道菌群与宿主免疫系统

肠道微生物群影响哺乳动物免疫系统的发育和内稳态,它通过自身及其代谢产物调节免疫细胞,进而促进机体炎症和多种疾病的发生。目前有三种肠道菌群诱导 T 细胞反应的可能机制:①微生物抗原(如鞭毛蛋白、菌毛蛋白等)被抗原呈递细胞摄取并呈递至 T 细胞,诱导 T 细胞发生特异性免疫反应;②激活模式识别受体(如 TLRs),促使固有免疫细胞释放细胞因子,参与对 T 细胞活化、分化及功能的调节;③代谢产生的小分子物质(如短链脂肪酸、色氨酸代谢物、次级胆汁酸等),以受体结合或表观遗传调控等方式调节 T 细胞的反应方向与强度^[4]。

研究表明,相对丰度较高的粪杆菌、瘤胃球菌和阿克曼氏菌与中性粒细胞、淋巴细胞和单核

细胞的增加有关,而罗斯氏菌和梭状芽孢杆菌相对丰度较高,与中性粒细胞、单核细胞的降低有关^[18]。ETBF 分泌的毒素可协同 IL-17 促进 CRC 发生,进一步导致髓系细胞被招募和分化为髓系源性抑制细胞,可上调一氧化氮合酶 2 和精氨酸酶,产生 NO,并抑制 TME 中的 T 细胞增殖^[11]。定植于 CRC 细胞上的具核梭杆菌可分泌凝集素 Fag2,抑制自然杀伤细胞介导的杀伤,促进肿瘤免疫抑制^[19]。双歧杆菌可以刺激树突状细胞的成熟、处理和呈递抗原,从而在激活 T 细胞中发挥作用^[10]。肌昔是假长双歧杆菌的代谢产物,免疫治疗后肠道黏膜屏障功能降低,肌昔异位并激活抗肿瘤效应^[20]。在 CRC 的异种移植模型中,肠道共生微生物的代谢产物丁酸和戊酸能增强 CD8⁺ 效应 T 细胞的功能^[21]。可见,部分肠道菌群可调节免疫细胞产生抗肿瘤作用。

目前对肠道菌群调节免疫系统的认识仍较为有限,而研究微生物-免疫系统相互作用的机制有助于确定肿瘤治疗及炎症性疾病缓解的潜在治疗靶点,并提高对癌症免疫治疗的反应。

2 肠道菌群与免疫治疗的关系

2.1 肠道菌群与免疫检查点抑制剂

免疫治疗通过抑制负性免疫调节因子,激活免疫系统,增强识别能力,提高免疫细胞对肿瘤的杀伤从而消除肿瘤^[16]。目前临床应用较为广泛的 ICI 包括抗程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) / 抗程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和抗 CTLA-4,这些抑制剂通过抑制通路的激活而恢复宿主免疫细胞对肿瘤的杀伤功能。既往研究已发现,肿瘤的免疫治疗疗效依赖于肠道中某些菌群的存在。Routy 等^[22]研究证实,肠道菌群在免疫治疗中起着决定性的作用,该团队分别给小鼠种植了纤维肉瘤和肾癌细胞,发现移植了无应答患者粪便的无菌鼠对免疫治疗不敏感,但将应答患者的粪便移植至无菌鼠后,免疫治疗对肿瘤生长起到了明显的抑制作用。因此,肠道菌群的构成差异可能直接影响免疫治疗的疗效。

Sivan 等^[23]研究首次证明,CTLA-4 阻断疗法仅在肠道菌群中携带特定拟杆菌种类的小鼠诱导的肉瘤中有效,且共生双歧杆菌可影响宿主的抗癌免疫,提高 PD-1/PD-L1 阻断的效果。Vetizou

等^[5]发现,拟杆菌(或脆弱拟杆菌)的作用之一,是恢复抗 CTLA-4 疗法的疗效,同时促进瘤内树突状细胞成熟。在无菌级小鼠或经抗生素处理的小鼠中,效应 CD4⁺T 细胞的激活以及 CTLA-4 阻断所诱导的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的激活,均会显著减弱,而通过肠道重建拟杆菌与伯克霍尔德菌后,CTLA-4 阻断介导的抗癌效果可恢复。由此可见,某些诱导肿瘤发生发展的肠道菌群,在肿瘤免疫治疗中发挥着相反的作用。除拟杆菌属,在 PD-L1 阻断治疗过程中,具核梭杆菌通过激活 STING 信号诱导 PD-L1 表达,增加干扰素(IFN- γ)+CD8⁺TILs 水平,从而增强肿瘤对 PD-L1 阻断的敏感性^[24]。TILs 的积累和活性是影响免疫检查点治疗结果的主要因素,效应 TILs 通常促进抗肿瘤免疫反应,而调节 T 细胞创造了一个限制疗效的免疫抑制环境^[24]。

在黑色素瘤模型研究中,抗 PD-1 治疗被证明对双歧杆菌治疗的小鼠有效,且双歧杆菌与抗肿瘤 T 细胞反应具有较强的相关性^[25]。代谢物肌苷源于肠道细菌假双歧杆菌,可显著促进 Th1 细胞分化的外源 IFN- γ 、增强免疫检查点阻断治疗反应^[26]。进一步研究发现,双歧杆菌属、鼠李糖乳杆菌、阿克曼氏菌属等益生菌,在肠道上皮与 ICI 相互作用,协同增加抗原提呈细胞(特别是树突状细胞)的活化,增强抗肿瘤效应 T 细胞反应,抑制调节性 T 细胞反应^[27]。另一项研究表明,在胃肠道癌症队列中,与乳酸菌相比,阿克曼氏菌含量较高的患者抗 PD-1/PD-L1 治疗疗效更好^[4]。经抗生素处理的 CRC 小鼠模型其巨噬细胞和树突状细胞减少,而补充阿克曼氏菌有助于提高小鼠对抗 PD-1 治疗的反应,这与肿瘤内 CD4/FOXP3 表达的增加和树突状细胞 IL-12 分泌的增加有关^[28]。

此外,Griffin 等^[29]研究发现,在 MC38 肿瘤模型中,通过粪肠球菌的肽聚糖水解酶消化肠球菌肽聚糖释放肽片段,刺激 NOD2 信号传导,并与抗 PD-1/抗 CTLA-4 免疫治疗协同,以增加抗肿瘤反应。在 CTLA-4 治疗后经短杆菌和鼠李糖乳杆菌处理的小鼠结肠结构部分恢复,浸润肠道组织的白细胞减少,血清中 IL-6 和粒细胞集落刺激因子水平降低^[26]。

Lin 等研究^[30]通过分析 1 359 名接受 ICI 治

疗的多种癌症患者的粪便宏基因组并进行了体外和小鼠实验,进一步验证了两种富集细菌普拉梭菌和伴生类球菌的免疫调节作用。体外实验发现,这两种细菌能显著提高细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,促进 IFN γ 和 TNF α 的表达。通过构建小鼠黑色素瘤和非小细胞肺癌移植瘤模型,进一步确认普拉梭菌和伴生类球菌能促进 TME 中细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润和激活,抑制黑色素瘤和非小细胞肺癌的生长,并增强 PD-1 抑制剂的疗效。另一项研究揭示,普拉梭菌通过调节肠道屏障和免疫微环境增强抗 CTLA-4/PD-1 治疗疗效^[31]。

同时,部分肠道菌群不利于提高肿瘤免疫治疗疗效,还促进人体产生耐药性。幽门螺杆菌在胃黏膜中的定植会触发先天的宿主防御,导致胃上皮细胞促炎和抗菌因子的表达,可能进一步刺激先天免疫反应,影响细菌的密度和多样性、炎症水平和适应性免疫反应的产生,最终削弱免疫治疗效果^[32-33]。研究发现接受抗 PD-1 治疗的患者肠道微生物群多样性无显著变化,但微生物群组成发生了一些变化。在纵向观察中发现,有益菌群在继发性耐药患者中呈下降趋势,而在非继发性耐药患者中无下降趋势,表明继发性耐药的发展与特定的肠道菌群成分之间存在关系^[34]。在 MC38 肿瘤模型研究中,用大肠杆菌定植的小鼠对抗 PD-1 治疗的耐药性增加,也说明了特定菌群可能是促进患者产生耐药性的因素。

综上所述,特定的细菌属可与免疫治疗药物相互作用以调节免疫治疗反应,通过此特征,肠道菌群及代谢物可作为预测患者免疫治疗反应的生物标志物,并通过抑制有害细菌属或利用有益细菌属增强免疫治疗效果,为肿瘤免疫治疗提供新思路。

2.2 肠道菌群与免疫治疗相关不良反应

ICI 能恢复宿主免疫功能,但同时也可能激活自身免疫,导致免疫系统对正常组织进行攻击,引起包括自身免疫性甲状腺炎、肺炎、肝炎、肠炎等一系列免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。

研究表明,某些菌群能降低 irAEs 的发生。在小鼠模型中,鼠李糖乳杆菌通过调节调节性 T 细胞缓解免疫相关肠炎,且双歧杆菌与较低的 irAEs 严重程度相关^[35]。Chaput 等^[36]通过 16S rRNA 测序和宏基因组测序鉴定出肠道菌群中大

量拟杆菌,与伊匹单抗诱导结肠炎的风险降低有关。还有研究发现,将脆弱拟杆菌和(或)伯克霍尔德菌重新定植至微生物耗尽的小鼠中,能通过促进 Th1 介导的免疫应答和肿瘤引流淋巴结中的树突状细胞成熟,提高 CTLA-4 阻断抗性,同时减轻抗 CTLA-4 诱导的结肠炎^[36]。粪杆菌属的相对丰度在没有 irAEs 或有轻度 irAEs 的患者中往往更丰富^[37]。

另外,irAEs 的发生与某些菌群密切相关。在抗 CTLA-4 治疗后的黑色素瘤患者中,厚壁菌门与 ICI 诱导的结肠炎发生相关,而拟杆菌门与结肠炎的发生不相关^[38]。Liu 等^[39]探讨了接受抗 PD-1 治疗的非小细胞肺癌患者的基线微生物群,免疫治疗引起腹泻患者的拟杆菌门丰度较高,而厚壁菌门的丰度较低。另有研究发现,与不发生 irAEs 或轻度 irAEs 组相比,重度 irAEs 组变形菌门丰度更高且严重 irAEs 患者在属水平上可见链球菌、粪杆菌丰度升高^[37]。

免疫治疗可引起轻度的皮肤反应如皮疹,也可能引起危及生命的严重反应如心肌炎/肺炎。严重的 irAEs 会导致暂时或永久免疫治疗停止,致使肿瘤进展^[40]。因此,未来仍需进一步研究,调节特定肠道微生物群的丰度和调节性 T 细胞的存在,以有效预防和治疗 irAEs,而不减少 ICI 的抗癌反应。

3 肠道菌群在肿瘤治疗中的应用

3.1 靶向抑制有害肠道菌群

肠道微生物群落的变化引起的微生物群失调是诱导肿瘤发展的重要因素,通过靶向抑制有害肠道菌群可减少肿瘤的发生发展^[41]。研究发现,小檗碱能有效抑制 CRC 的产生^[42]。小檗碱可改善肠道菌群,调节菌群的代谢产物和脂多糖,促进紧密连接蛋白的表达,抑制 TLR4/NF- κ B P65/IL-6/p-STAT3 信号通路,从而抑制 CRC 的生长进展^[43]。另有研究表明,片仔癀通过丰富益生菌和有益代谢物逆转 CRC 相关肠道菌群失调,改善肠道屏障功能和抑制致癌信号级联反应^[44]。此外,Ye 等^[45]研究发现,香连丸可显著减少与肠道炎症发展密切相关的条件致病细菌,尤其降低了穆里杆菌和乳杆菌的相对丰度,而以上肠道菌群均与胆汁酸代谢密切相关。目前仍有大量研究正在开展,拟通过靶向抑制有害肠道菌群,恢

复菌群失调,减少肿瘤的发生。

3.2 益生菌的临床转化

益生菌可改变胃肠道中细菌组成,有助于维持宿主肠道稳态,被广泛用于治疗各种胃肠道疾病^[36]。日常饮食能直接影响体内肠道菌群的多样性,植物性饮食可增加益生菌双歧杆菌和乳酸杆菌的数量,降低脆弱拟杆菌和产气荚膜杆菌的数量,从而减少炎症反应^[46]。益生元作为一种特殊类型的膳食纤维,在发酵过程中可调节肠道微生物群的组成,促进共生细菌的增殖及其代谢产物的产生,如丙酸、醋酸和丁酸等^[46]。尽管支持益生菌使用的科学证据还不够充分,但已有研究表明益生菌的使用与 ICI 的抗肿瘤作用之间存在关联。

有研究发现,罗伊氏乳杆菌在口服后能从肠道转移至肠道外的肿瘤部位,其释放出的代谢物能直接影响免疫细胞的功能,使 TME 转向抗肿瘤、免疫刺激环境的方向,表现为产生 IFN- γ 的 CD4 Th1 和 CD8 Tc1 细胞迅速增殖,以及肿瘤浸润 Th1 和 Tc1 细胞产生更多的细胞毒性颗粒酶 B,从而促进 ICI 治疗疗效^[47]。此外,相关研究表明,嗜黏蛋白阿克曼菌作为二代益生菌,在保护肠黏膜屏障完整性与影响全身免疫方面发挥重要作用,虽然其具体作用机制尚在研究中,但该益生菌的丰度被认为是癌症治疗中有前景的生物标志物^[48]。

3.3 粪菌移植的精准化与创新应用

目前研究已证明,粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可恢复微生物稳态,有助于改善各种胃肠道疾病,包括肠易激综合征、艰难梭菌感染和 CRC。与抗生素治疗相比,FMT 在不破坏肠道微生物生态的情况下增加了微生物多样性,其长期植入使其能被设计为单剂量方案,从而提高了益生菌和益生元的治疗效益^[41]。FMT 治疗与肠道固有层和 TME 中免疫细胞浸润和基因表达谱的良好变化相关^[49]。此外健康供体的 FMT 可消除难治性 ICI 相关结肠炎,且该恢复与布氏杆菌和双歧杆菌的相对丰度增加相关^[20]。

近年来,大量研究证明 FMT 联合其他疗法用于肿瘤的治疗获益明显。约翰逊乳杆菌与生孢梭菌协同调节细胞毒性 T 淋巴细胞,可在泛癌症水平上改善肿瘤对于 ICI 治疗的反应性^[50]。I 期临床试验结果显示,FMT 联合抗 PD-1 免疫疗法治疗晚期黑色素瘤的客观缓解率为 65% (13/20),

其中 4 例（20%）达到完全缓解^[51]。此外，微卫星稳定转移性 CRC 对 PD-1 抑制剂反应较低，通过 FMT 联合 ICI 方案后，疾病控制率提高至 95%^[52]。部分 FMT 联合 ICI 临床试验见表 1。FMT 联合 ICI 治疗策略在克服耐药及 irAEs 方面外还具有提高疗效的作用。Kim 等^[53]使用抗 PD-1 治疗联合 FMT 在对抗 PD-1 治疗耐药的晚期实体肿瘤中显示出效果。另外，FMT 联合化学疗法治疗恶性肿瘤时，在缓解 irAEs 方面也有巨大潜力，对于化疗治疗的转移性肾细胞癌患者，研究者使用健康供体粪便肠道菌群进行治疗性干预，仅 1 周便可有效缓解腹泻^[54]。有研究发现，长双歧杆菌在肝切除术后肝功能康复组显著富集，将该组的粪便移植至肝切除小鼠上可增强小鼠术后肝功能恢复^[55]，由此可见，肠道微生物群可影响肿瘤患者术后愈合，FMT 联合手术治疗对患者术后管理具有积极意义。最近，一项探索 FMT 对改善转移性肾细胞癌患者阿昔替尼 + 帕博利珠单抗治疗的疗效的研究显示，FMT 组获益明显^[56]。综上所述，FMT 通过引入健康捐赠者的肠道微生物群落改善患者体内的菌群平衡，在癌症治疗领域，已

展现出了巨大的潜力。

4 结语

肠道菌群作为连接宿主免疫系统与 TME 的关键桥梁，其调控肿瘤免疫治疗疗效的潜力已得到广泛验证（表 2）。研究表明，特定菌群（如阿克曼氏菌、双歧杆菌、普拉梭菌）及其代谢物（如肌苷、丁酸）可通过激活树突状细胞、增强 CD8⁺ T 细胞浸润、抑制免疫抑制性细胞等机制显著提升 ICI 的响应率。此外，益生菌（如罗伊氏乳杆菌）和代谢工程菌（如产丁酸的粪杆菌）的定向调控，为克服免疫治疗耐药及不良反应提供了新策略。总结既往研究发现，肠道微生物群在肿瘤防治领域中具有潜在应用价值，包括非侵入性疾病诊断预测工具、恢复微生物失调或补充益生菌以预防肿瘤发生、调节肠道微生物以增强治疗反应和减轻不良反应的发生等。

目前，针对微生物群的治疗策略在临床实践中越来越受到关注，然而，该领域仍存在亟待解决的关键问题：首先，菌群 - 免疫互相作用的分子通路（如 STING 信号、TLR 介导的炎症调控）

表1 FMT联合ICI治疗有效性和安全性的部分临床试验

Table1. Selected clinical studies of the efficacy and safety of FMT combined with ICI therapy

研究名称	试验阶段	肿瘤类型	干预措施	主要研究终点
NCT04056026	I	间皮瘤	FMT+帕博利珠单抗	PFS
NCT04521075	II	黑色素瘤、非小细胞肺癌	FMT+纳武利尤单抗	AE、ORR
NCT04130763	I	胃肠道	FMT+抗PD-1	ORR、异常生命体征、AE
NCT04116775	II	前列腺	FMT+恩杂鲁胺+帕博利珠单抗	抗癌作用
NCT04729322	I	结直肠癌	FMT+派姆单抗/纳武利尤单抗	ORR
NCT04758507	II	肾细胞癌	供体FMT+ICI 与 安慰剂 FMT+ICI	肿瘤进展发生率
NCT03341143	II	黑色素瘤	FMT+派姆单抗/纳武利尤单抗	ORR

注：FMT.粪菌移植（fecal microbiota transplantation）；PD-1.程序性死亡受体1（programmed cell death-1）；ICI.免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor）；PFS.无进展生存期（progression free survival）；AE.不良事件（adverse event）；ORR.客观缓解率（objective response rate）。

表2 肠道菌群与肿瘤免疫总结

Table 2. Summary of gut microbiota and tumor immunity

肠道菌群及其代谢物	ICIs	肿瘤类型	生物学效应	免疫治疗的不良反应
产肠毒素脆弱类杆菌、 大肠杆菌	抗CTLA-4	结直肠癌、黑色素瘤、 非小细胞肺癌	增加Th17和Th1， CD3 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞减少	伊匹单抗诱导结肠炎 的风险降低
（肌苷）双歧杆菌	抗PD-1	黑色素瘤、非小细胞肺癌	诱导树突状细胞成熟	改善
乳酸菌	抗PD-1/PD-L1/抗CTLA-4	黑色素瘤、胃肠道癌	改善CD8 ⁺ T细胞浸润	改善
粪肠球菌	抗PD-1/抗CTLA-4	黑色素瘤	改善CD8 ⁺ T细胞浸润	改善
胆汁酸（梭状芽胞杆菌）	/	黑色素瘤、胃肠道癌	单核细胞降低，减弱自然 杀伤T细胞肿瘤抑制	/
丁酸	/	黑色素瘤	增强CD8 ⁺ 效应T细胞	/
多胺、亚精胺	/	黑色素瘤	B细胞和T细胞增殖	/

注：CTLA-4.细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4）；PD-1.程序性死亡受体1（programmed cell death-1）；PD-L1.程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1）；Th17.辅助性T细胞17（helper T cell 17）；Th1.辅助性T细胞1（helper T cell 1）。

尚未完全阐明,尤其是代谢物(如次级胆汁酸、多胺)如何动态影响肿瘤免疫表型仍需深入探索。其次,不同癌种对菌群依赖性的差异机制尚未明确,可以建立肿瘤类型-菌群功能映射数据库。另外,基于细菌的治疗可通过选择性消除致癌微生物、抗肿瘤物种的 FMT、口服补充益生菌和靶向噬菌体治疗等手段来实现,但这仍需开展临床试验以进一步确定有效性和安全性,同时益生菌可能难以定植且与宿主微生物群的相互作用难以预测,靶向噬菌体治疗选择性针对特定物种也存在固有困难^[57]。此外,目前的研究方式也存在一些问题,比如由于测序方法的多样性,很难对肠道微生物群的组成达成共识,且研究对象的生活方式、药物、基因和其他因素也会对肠道微生物群的重塑产生影响。这些影响因素在癌症研究中往往被忽视,可能会导致误导性的结论产生。

未来研究可针对靶向菌群开发,优先探索阿克曼氏菌、双歧杆菌及具核梭杆菌等具有明确免疫调控功能的菌株,结合合成生物学技术设计工程菌以优化疗效,通过整合菌群调控(FMT、益生菌)、代谢干预(丁酸补充)及免疫疗法的协同效应,探索“微生物-代谢-免疫”三位一体治疗模式,进一步推动微生物标志物的临床验证,建立基于肠道菌群分层的治疗决策系统,实现更优个体化肿瘤治疗。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅:张晓青、王玉超、贺晶;论文撰写:张晓青;文章修改:刘帅、张凯;论文审阅:栾巍、苏日娜

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- Garajová I, Balsano R, Wang H, et al. The role of the microbiome in drug resistance in gastrointestinal cancers[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 21(2): 165–176. DOI: [10.1080/14737140.2021.1844007](#).
- Kato K, Satoh T, Muro K, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2)[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 344–354. DOI: [10.1007/s10120-018-0899-6](#).
- Jin X, Liu Z, Yang D, et al. Recent progress and future perspectives of immunotherapy in advanced gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948647. DOI: [10.3389/fimmu.2022.948647](#).
- Peng Z, Cheng S, Kou Y, et al. The gut microbiome is associated with clinical response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1251–1261. DOI: [10.1158/2326-6066.Cir-19-1014](#).
- 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. DOI: [10.1126/science.aad1329](#).
- 汪洪涛. 肠道微生物与人体健康的关系及其影响因素研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(1): 175–181. [Wang HT. Research progress on the relationship between intestinal microorganisms and human health and its influencing factors[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2022, 13(1): 175–181.] DOI: [10.19812/j.cnki.jfsq11-5956.ts.2022.01.016](#).
- 张文晓, 肖纯凌. 益生菌的生理功能及抑癌和抑菌机制的研究进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2022, 24(2): 187–190, 221. [Zhang WX, Xiao CL. Research progress of physiological functions and mechanisms of anti-cancer and anti-bacterial of probiotics[J]. *Journal of Shenyang Medical College*, 2022, 24(2): 187–190, 221.] DOI: [10.16753/j.cnki.1008-2344.2022.02.019](#).
- Han S, Zhuang J, Wu Y, et al. Progress in research on colorectal cancer-related microorganisms and metabolites[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 8703–8720. DOI: [10.2147/emar.S268943](#).
- 魏金凤, 魏晓涛, 张新丽, 等. 肠道菌群失衡与糖尿病肾病的关系及中药防治研究进展[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(5): 371–377. [Wei JF, Wei XT, Zhang XL, et al. Research progress of the relationship between intestinal flora imbalance and diabetic nephropathy and its prevention and treatment by traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(5): 371–377.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202312024](#).
- Kaźmierczak-Siedlecka K, Roviello G, Catalano M, et al. Gut microbiota modulation in the context of immune-related aspects of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in gastrointestinal cancers[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2674. DOI: [10.3390/nu13082674](#).
- Zhou CB, Zhou YL, Fang JY. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7): 647–660. DOI: [10.1016/j.trecan.2021.01.010](#).
- Smet A, Kupcinskas J, Link A, et al. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse?[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3): 857–874. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2021.08.013](#).
- Milovic V, Turchanowa L. Polyamines and colon cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(2): 381–383. DOI: [10.1042/bst0310381](#).
- Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, et al. Immune system, microbiota, and microbial metabolites: the unresolved triad in colorectal cancer microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:

612826. DOI: [10.3389/fimmu.2021.612826](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612826).
- 15 Gobert AP, Latour YL, Asim M, et al. Protective role of spermidine in colitis and colon carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 813–827. e818. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.11.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.005).
 - 16 Qiu Q, Lin Y, Ma Y, et al. Exploring the emerging role of the gut microbiota and tumor microenvironment in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 612202. DOI: [10.3389/fimmu.2020.612202](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612202).
 - 17 Li N, Bai C, Zhao L, et al. The relationship between gut microbiome features and chemotherapy response in gastrointestinal cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 781697. DOI: [10.3389/fonc.2021.781697](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.781697).
 - 18 Schluter J, Peled JU, Taylor BP, et al. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans[J]. *Nature*, 2020, 588(7837): 303–307. DOI: [10.1038/s41586-020-2971-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2971-8).
 - 19 Newsome RC, Yang Y, Jobin C. The microbiome, gastrointestinal cancer, and immunotherapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 37(2): 263–272. DOI: [10.1111/jgh.15742](https://doi.org/10.1111/jgh.15742).
 - 20 Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481–1489. DOI: [10.1126/science.abc3421](https://doi.org/10.1126/science.abc3421).
 - 21 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. DOI: [10.1038/s41467-020-16079-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16079-x).
 - 22 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. DOI: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706).
 - 23 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. DOI: [10.1126/science.aac4255](https://doi.org/10.1126/science.aac4255).
 - 24 Gao Y, Bi D, Xie R, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 398. DOI: [10.1038/s41392-021-00795-x](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00795-x).
 - 25 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. DOI: [10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329).
 - 26 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. DOI: [10.1073/pnas.1921223117](https://doi.org/10.1073/pnas.1921223117).
 - 27 Sillo TO, Beggs AD, Middleton G, et al. The gut microbiome, microsatellite status and the response to immunotherapy in colorectal cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(6): 5767. DOI: [10.3390/ijms24065767](https://doi.org/10.3390/ijms24065767).
 - 28 Lam KC, Araya RE, Huang A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5338–5356. e5321. DOI: [10.1016/j.cell.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.019).
 - 29 Griffin ME, Espinosa J, Becker JL, et al. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2021, 373(6558): 1040–1046. DOI: [10.1126/science.abc9113](https://doi.org/10.1126/science.abc9113).
 - 30 Lin Y, Xie M, Lau HC, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response[J]. *Med*, 2025, 6(3): 100530. DOI: [10.1016/j.medj.2024.10.007](https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.10.007).
 - 31 Zhu X, Hu M, Huang X, et al. Interplay between gut microbial communities and metabolites modulates pan-cancer immunotherapy responses[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(4): 806–823. e6. DOI: [10.1016/j.cmet.2024.12.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.12.013).
 - 32 Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 63–71. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.024).
 - 33 Zhang X, Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8(3): 206–214. DOI: [10.1093/gastro/goaa014](https://doi.org/10.1093/gastro/goaa014).
 - 34 Zeng Y, Shi Q, Liu X, et al. Dynamic gut microbiota changes in patients with advanced malignancies experiencing secondary resistance to immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1144534. DOI: [10.3389/fonc.2023.1144534](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1144534).
 - 35 Zhang Y, Cheng S, Zou H, et al. Correlation of the gut microbiome and immune-related adverse events in gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1099063. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1099063](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1099063).
 - 36 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. DOI: [10.1093/annonc/mdx108](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108).
 - 37 Liu W, Ma F, Sun B, et al. Intestinal microbiome associated with immune-related adverse events for patients treated with anti-PD-1 inhibitors, a real-world study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 756872. DOI: [10.3389/fimmu.2021.756872](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756872).
 - 38 Hwang SW, Kim MK, Kweon MN. Gut microbiome on immune checkpoint inhibitor therapy and consequent immune-related colitis: a review[J]. *Intest Res*, 2023, 21(4): 433–442. DOI: [10.5217/ir.2023.00019](https://doi.org/10.5217/ir.2023.00019).
 - 39 Liu T, Xiong Q, Li L, et al. Intestinal microbiota predicts lung cancer patients at risk of immune-related diarrhea[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(5): 385–396. DOI: [10.2217/imt-2018-0144](https://doi.org/10.2217/imt-2018-0144).
 - 40 程思远, 韩子翰, 郭晓欢, 等. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗疗效及不良反应关系的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36(6): 520–525. [Cheng SY, Han ZH, Guo XH, et al. Research progress on the relationship between gut microbiota and therapeutic efficacy, and adverse reactions[J]. *Practical Oncology Journal*, 2022, 36(6): 520–525.] DOI: [10.11904/j.issn.1002-3070](https://doi.org/10.11904/j.issn.1002-3070).

- 41 Qu R, Zhang Y, Ma Y, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(23): e2205563. DOI: [10.1002/adv.202205563](https://doi.org/10.1002/adv.202205563).
- 42 Yan S, Chang J, Hao X, et al. Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154217. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154217](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154217).
- 43 Chen H, Zhang F, Li R, et al. Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109829. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.109829](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109829).
- 44 Lu Q, Zhang Z, Liu S, et al. Inhibition of stemness and PD-L1 expression by Pien Tze Huang enhances T cell-mediated killing of colorectal cancer[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 343: 119447. DOI: [10.1016/j.jep.2025.119447](https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119447).
- 45 Ye C, Wu C, Li Y, et al. Traditional medicine Xianglian pill suppresses high-fat diet-related colorectal cancer via inactivating TLR4/MyD88 by remodeling gut microbiota composition and bile acid metabolism[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118411. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118411](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118411).
- 46 Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-309990](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990).
- 47 Lee AH, Rodriguez Jimenez DM, et al. *Limosilactobacillus reuteri*—a probiotic gut commensal with contextual impact on immunity[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2451088. DOI: [10.1080/19490976.2025.2451088](https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2451088).
- 48 Shi M, Yue Y, Ma C, et al. Pasteurized *akkermansia muciniphila* ameliorate the LPS-induced intestinal barrier dysfunction via modulating AMPK and NF- κ B through TLR2 in Caco-2 Cells[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 764. DOI: [10.3390/nu14040764](https://doi.org/10.3390/nu14040764).
- 49 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients[J]. Science, 2021, 371(6529): 602-609. DOI: [10.1126/science.abb5920](https://doi.org/10.1126/science.abb5920).
- 50 Jia D, Wang Q, Qi Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pancreatic cancer[J]. Cell, 2024, 187(7): 16511665. e21. DOI: [10.1016/j.cell.2024.02.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.022).
- 51 Routy B, Lenahan JG, Miller WH Jr, et al. Fecal microbiota transplantation plus antiPD1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2121-2132. DOI: [10.1038/s41591-023-02453-x](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02453-x).
- 52 Zhao W, Lei J, Ke S, et al. Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: an openlabel, singlearm, phase II trial (RENMIN215)[J]. EclinicalMedicine, 2023, 66: 102315. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.102315](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102315).
- 53 Kim Y, Kim G, Kim S, et al. Fecal microbiota transplantation improves antiPD1 inhibitor efficacy in unresectable or metastatic solid cancers refractory to antiPD1 inhibitor[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(8): 1380-1393. e9. DOI: [10.1016/j.chom.2024.06.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.010).
- 54 Ianiro G, Rossi E, Thomas AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosinekinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4333. DOI: [10.1038/s41467-020-18127-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18127-y).
- 55 Yu J, Zhu P, Shi L, et al. Bifidobacterium longum promotes postoperative liver function recovery in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(1): 131-144. e6. DOI: [10.1016/j.chom.2023.11.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.011).
- 56 Ciccarese C, Porcari S, Buti S, et al. LBA77 Fecal microbiota transplantation (FMT) versus placebo in patients receiving pembrolizumab plus axitinib for metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results of the randomized phase II TACITO trial[J]. Annals of Oncology, 2024, 35(Supplement 2): S1264-S1264. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.08.2320](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2320).
- 57 Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 429-452. DOI: [10.1038/s41571-023-00766-x](https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x).

收稿日期: 2024 年 09 月 21 日 修回日期: 2025 年 04 月 08 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 张晓青, 苏日娜, 刘帅, 等. 肠道菌群在肿瘤免疫治疗方面的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(9): 1099-1107. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409111](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409111).
Zhang XQ, Su RN, Liu S, et al. Progress of gut microbiota in tumor immunotherapy[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(9): 1099-1107. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409111](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409111).