

调节肿瘤免疫治疗的靶点:肠道菌群

锁娇娇¹, 魏豪¹, 汪燕², 朱江³

(1. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:免疫检查点抑制剂成为多种恶性肿瘤重要的治疗方法,可显著改善肿瘤患者的总生存,然而相当一部分接受免疫检查点抑制剂治疗的患者不能获益。越来越多的证据表明肠道菌群与肿瘤免疫治疗的疗效和不良反应相关,有目的地调整肠道菌群使免疫治疗有益菌富集,有望成为提高免疫治疗疗效的手段。各类研究中影响免疫治疗疗效的肠道菌群种属只有少量重叠,本文就近几年与肿瘤免疫治疗相关的几种肠道菌群进行综述。

关键词:肠道菌群;免疫治疗;免疫检查点抑制剂

中图分类号:R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2020)04-0304-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.04.A011

Modulatory Target for Tumor Immunotherapy: Gut Microbiota

SUO Jiao-jiao¹, WEI Hao¹, WANG Yan², ZHU Jiang³

(1. West China Medical Center of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors are an important treatment option for a variety of malignancies and can significantly improve the overall survival of patients. However, immune checkpoint inhibitors have no clinical benefit for a considerable proportion of patients. There is increasing evidence that gut microbiota is associated with the efficacy and adverse effects of tumor immunotherapy, it is expected to modulate intestinal flora and to enrich the beneficial bacteria may improve the efficacy of immunotherapy. There are only a few overlaps in the gut flora reported in various studies, this article reviews several microbial species associated with tumor immunotherapy reported in recent years.

Key words: gastrointestinal microbiome; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors

近年来,诸多研究发现肠道菌群与消化系统疾病、代谢性疾病、心血管疾病以及肿瘤的发生、发展密切相关^[1-4],同时,在临床中肥胖、炎症性肠病、艰难梭菌感染已通过调节肠道菌群治疗成功^[5-7]。免疫治疗作为黑色素瘤、肺癌、肾癌等多种恶性肿瘤重要的治疗手段^[8-11],相当一部分人群不能从中获益^[12-14],目前有文献报道,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)应答与无应答患者肠道菌群特征明显不同,肠道菌群与肿瘤免疫治疗有相关性^[15-16],但是两者之间的相互作用关系仍不明确,在免疫治疗的相关研究中发现免疫治疗疗效与不良反应相关

的细菌种属存在差异,甚至同一细菌在不同研究中作用相反,因此确定免疫治疗相关肠道菌群的种属,对肠道菌群进行定向干预,或可成为调节免疫治疗疗效,进一步扩大受益人群的方法之一。本文旨在回顾近年来对肿瘤免疫治疗相关肠道菌群的认识,探索与肿瘤免疫治疗相关的肠道菌群。

1 与肿瘤免疫治疗相关的肠道菌群

1.1 阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)

阿克曼菌属于疣微菌门(Verrucomicrobia),占肠道菌群的0.01%~4%,在人体肠道中以黏蛋白为唯一碳源^[17],多项研究发现在人类许多疾病如炎症

收稿日期:2019-12-31;修回日期:2020-02-09

通信作者:朱江, E-mail: zhujjiang@wchscu.cn

性肠病、孤独症、肥胖等阿克曼菌丰度减少^[18-19]。Reunane 研究发现体外条件下阿克曼菌能够粘附结肠细胞株 (HT-29 和 Caco2), 加强肠道屏障^[20]。Routy 等^[10]比较接受 PD-1 抑制剂治疗非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 和肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 患者的肠道菌群, 应答者 (部分缓解, partial response, PR) 粪便中阿克曼菌水平显著高于无应答者 ($P=0.007$)。分别移植应答者与无应答者粪便给无菌或抗生素处理过的小鼠, 移植应答者粪便的小鼠可显现 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果, 移植无应答者粪便小鼠不能显现 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果, 口服阿克曼菌后可加强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果。最新的一项研究中, Zheng 等^[21]纳入 8 例肝细胞癌 (HCC) 患者, 在索拉非尼进展后使用 PD-1 抑制剂治疗, 在每次治疗前收集患者粪便标本直至疾病进展, 发现免疫治疗应答者 ($n=3$) 比无应答者 ($n=5$) 肠道菌群物种多样性丰富, 基因数更多, 阿克曼菌和瘤胃球菌科丰度更高。以上研究提示我们免疫治疗应答者 (R) 与无应答者 (NR) 肠道菌群中阿克曼菌丰度存在显著差异, 推测阿克曼菌可能有利于肿瘤的免疫治疗。

1.2 双歧杆菌 (Bifidobacterium)

双歧杆菌为革兰阳性的多形杆状细菌, 属于放线菌门双歧杆菌科, 约占肠道微生物群的 5%。Sivan 等^[22]比较了 Jackson Laboratory (JAX) and Taconic Farms (TAC) (肠道菌群不相同) 小鼠皮下黑色素瘤的生长情况, 其抗肿瘤作用有明显差异, 通过 16S 核糖体 RNA 测序确定双歧杆菌与抗肿瘤作用有关。为了探究肠道菌群与肿瘤生长的关系, 他们给无双歧杆菌的 TAC 小鼠灌胃短双歧杆菌或长双歧杆菌, 可有效抑制黑色素瘤的生长, 恢复抗黑色素瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 应答和免疫监测; 单用双歧杆菌即可观察到其对肿瘤的抑制作用, 与 PD-1 抑制剂联合治疗几乎完全抑制了肿瘤的生长; 进一步研究发现荷瘤小鼠抗 PD-1 治疗后, 双歧杆菌促进肿瘤内树突状细胞的成熟与 T 细胞增殖, 从而缩小肿瘤。Matson 等^[23]收集 42 例 PD-1 抑制剂治疗前转移性黑色素瘤患者的粪便标本, 检测肠道菌群组成与治疗效果之间的相关性, 发现应答者中长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、产气柯林斯菌 (*Collinsella aerofaciens*) 和粪肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 丰富

更高, 在无应答者中卵形瘤胃球菌 (*Ruminococcus obeum*) 和氏菌属 (*Roseburia inalis*) 丰度较高, 表明双歧杆菌可能具有抗肿瘤作用。将应答者粪便移植到无菌荷瘤小鼠后可增强 PD-1 抑制剂的治疗效果, 而无应答者粪便移植到无菌荷瘤小鼠疗效减弱。在非小细胞肺癌患者中也观察到类似现象, Jin 等^[24]纳入 37 例接受纳武利尤单抗治疗的晚期 NSCLC 患者, 分别在治疗前、疗效评估时以及疾病进展时收集粪便, 应用 16S 核糖体 RNA 测序测定肠道菌群, 与肠道菌群多样性低者相比, 多样性较高的患者无进展生存期显著延长, 菌群组成分析后发现应答者体内长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、阿利斯贝斯属 (*Alistipes putredinis*) 以及普氏菌 (*Prevotella copri*) 丰度高, 无应答者瘤胃球菌属丰度高。

现有研究初步发现双歧杆菌在免疫治疗应答者体内丰度更高。作为常见的益生菌, 双歧杆菌某些菌株已广泛应用于食品、医药和饲料等方面。因此有望通过含益生菌的膳食干预定向改变肠道菌群^[15], 使有益菌群富集, 以期提高肿瘤免疫治疗疗效。

1.3 乳酸菌 (Lactobacillus)

乳酸菌是一类无芽孢、革兰阳性菌, 属厚壁菌门乳酸菌科, 发酵糖类后主要产物为乳酸。Wang 等^[25]联合抗 CTLA-4 和抗 PD-1 抗体治疗诱发结肠炎小鼠模型, 行粪便微生物测序发现免疫相关性结肠炎的小鼠肠道菌群中乳酸菌的丰度明显降低。通过口服罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 可以减轻 ICI 引起的结肠炎, 有效抑制结肠炎的发生和发展, 从而改善 ICI 治疗引起的体重下降和炎症状态。Katayama 等^[26]纳入了 17 例晚期 NSCLC 患者, 采用 16S 核糖体 RNA 基因测序法对接受 ICI 治疗期间的患者粪便标本进行分析后发现, 乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 和梭状芽孢杆菌 (*Clostridium*) 丰富的患者接受 ICI 后的治疗失败时间 (time-to-treatment failure, TTF) 往往比丰度较低的患者更长。Toscano 等^[27]给 20 名健康志愿者口服长双歧杆菌 BB536 和鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* HN001), 1 个月后检测肠道菌群变化, 发现志愿者体内潜在有害细菌显著减少, 有益细菌 (如阿克曼菌) 增加, 得出长双歧杆菌 BB536 和鼠李糖乳杆菌 HN001 具有调节肠道微生物群组成的能力。以上研究结果提示我们需要进一步研究乳酸菌与肿瘤患者免疫治疗疗效及不

良反应的关系,或可通过调节肠道内乳酸菌的丰度,起到“兴利除弊”的作用。

1.4 粪杆菌属(*Faecalibacterium*)与拟杆菌属(*Bacteroides*)

粪杆菌属为革兰氏阳性细菌,属于厚壁菌门梭状芽胞杆菌纲瘤胃球菌科,约占肠道微生物群的5%。Gopalakrishnan 等^[28]收集 112 例转移性黑色素瘤患者 PD-1 抑制剂治疗前后粪便样本,发现应答者和无应答者肠道微生物组成和多样性存在显著差异。应答者的菌群多样性远高于无应答者,多样性高的患者比中度或低度患者的无进展生存期(*progression-free survival*, PFS)显著延长。应答者粪便中富含粪杆菌属、瘤胃球菌,而无应答者粪便中富含拟杆菌属(*Bacteroides*)。同样,将应答者的粪便秘植到无瘤荷瘤小鼠体内后,明显抑制肿瘤的生长,提高 PD-1 抑制剂治疗的疗效,而移植无应答者粪便的小鼠肿瘤出现进展。Chaput 等^[9]研究 26 例经伊匹木单抗治疗的恶性黑色素瘤患者,基线和每次伊匹木单抗输注前,使用 16S rRNA 基因测序评估粪便微生物群组成,发现与基线菌群以拟杆菌为主的患者(B 组, *n*=10)相比,基线菌群粪杆菌属和其他厚壁菌门(*Firmicutes*)富集的患者(A 组, *n*=12)无进展生存期(PFS)更长(*P*=0.0039),总生存期更长(*P*=0.051),且伊匹木单抗引起结肠炎的发生更为频繁,反之在抗肿瘤疗效较差且无结肠炎的患者中,拟杆菌丰度高^[9]。类似的, Dubin 等^[29]研究 34 例接受伊匹木单抗治疗患者,发现未患结肠炎者肠道菌群中拟杆菌的丰度明显多于结肠炎患者,基线粪便标本的细菌多样性高、拟杆菌丰度高、缺乏厚壁菌门,与免疫性结肠炎负相关。大约三分之一使用伊匹木单抗的患者由于黏膜免疫失调而出现肠道炎症^[30],调节肠道菌群可能为免疫检查点阻断后发生的肠道炎症提供了预防治疗的新思路。

然而,也有研究发现拟杆菌与伊匹木单抗的疗效相关, Vétizou 等^[31]发现经过抗生素处理或无菌的荷瘤小鼠对 CTLA-4 抑制剂不应答,给小鼠灌胃脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)或用脆弱拟杆菌多糖免疫,或输入脆弱拟杆菌特异性 T 细胞可恢复对 CTLA-4 抑制剂的应答。Frankel 等^[32]发现在伊匹木单抗和纳武利尤单抗应答者中,肠道微生物组富含拟杆菌(*Bacteroides thetaiotamicron*)、普氏杆菌(*Faecalibacterium*

prausnitzii) (粪杆菌属的一种)、丝状霍德曼菌(*Holdemanian filiformis*);在帕博利珠单抗应答者中,肠道菌群富集 *Dorea formicogenerans*,提示对不同的免疫检查点抑制剂应答的肠道细菌可能是抗体依赖性的。

2 各研究的异同点

肠道菌群在肿瘤中具有双重作用,它可能促进肿瘤的发生和发展^[33],也可能影响肿瘤免疫治疗的疗效和不良反应^[3,17,34-36]。各项研究中涉及免疫治疗疗效和不良反应相关的细菌种类繁多,包括阿克曼菌、双歧杆菌和粪杆菌,这些研究在某些方面是一致的。例如,发现厚壁菌门与良好的治疗结果呈正相关(阿克曼菌、乳杆菌属、瘤胃球菌属、粪杆菌属均属于厚壁菌门),不同细菌上游底物和下游通路有共同之处^[35],例如 Routy 强调了阿克曼菌的作用,而 Gopalakrishnan、Chaput 等发现粪杆菌属更丰富。

此外,拟杆菌、瘤胃球菌等在一些研究中被列为有益菌,而在另一项研究中与免疫治疗疗效或不良反应负相关。这或许归因于在测量肠道菌群组成时,都量化了相对丰度,而不是单个细菌种类的绝对计数。研究表明,个体的总体肠道菌群负荷存在显著差异,这可能会造成微生物体内菌群相对丰度和绝对丰度之间的不一致。在相对丰度分析中,物种可能是一个次要成分,但如果患者的某菌负荷特别高,那么该菌的绝对数量可能相当丰富。未来进一步探究菌群的绝对丰度与肿瘤免疫之间的关系可能会有新的研究发现^[37]。

3 目前研究的不足

现有研究结果没有充分考虑其他可能影响肠道菌群组成的因素,微生物群的组成由宿主基因、年龄、种族、分娩方式、喂养方式、个人生活方式以及药物所决定。不同的微生物群落在很大程度上是由环境因素形成的,遗传因素只占观察到变异的 2%~8%^[4]。研究人群因种族和地理位置、饮食习惯的不同而存在显著差异,这可能使不同研究结果的比较更加复杂^[38]。抗生素为影响肠道菌群组成和多样性的主要药物之一, Derosa 等^[13]研究肾细胞癌(*n*=121)和非小

细胞肺癌(n=239)接受免疫检查点抑制剂治疗的患者,PD-(L)1 治疗开始后 30 天内抗生素的使用频率在 NSCLC(20%)和 RCC(13%),发现使用抗生素的患者中位总生存期和无进展生存期明显短于未使用抗生素者。该项研究结果可能被需要使用抗生素的健康状况所混淆,已有不少证据表明抗生素可以降低 PD-1 抑制剂的疗效^[39-41]。感染在癌症患者中很常见,因此,使用抗生素尤其是免疫治疗期间使用抗生素需综合评估利弊^[4];除了抗生素,其他药物也可影响肠道菌群,如质子泵抑制剂^[42]、二甲双胍^[43]、激素^[44]等。不难发现,不同患者体内肠道菌群种属及组成差别极大,相对复杂,但都具有一定可塑性。目前的研究多局限于动物试验层面或人体观察性研究,所用的调节肠道菌群的方法包括粪便移植、抗生素干预或者噬菌体干预^[45]、口服补充益生菌制剂和膳食干预等^[46]。但也存在伦理问题、病原污染、诱发疾病等风险^[33]。需进一步研究和明确肠道菌群与机体的相互作用及影响因素,仔细筛选和测试对机体有益的细菌种属或最佳组合。

目前的研究结果初步确定了几种与免疫治疗相关的肠道菌群,并不排除其他共生细菌在调节抗肿瘤免疫方面的贡献,无论是积极的还是消极的,将肠道菌群检测方法标准化、扩大样本量、进行前瞻性研究以及现有研究结果的整合,有助于识别和确定介导抗癌作用的细菌种类,并了解它们的抗肿瘤机制。通过调节肠道菌群这一靶点提高机体肠道局部或全身抗肿瘤免疫反应,或将成为未来治疗恶性肿瘤的辅助手段之一。

参考文献:

- [1] Zitvogel L, Daillere R, Roberti MP, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(8): 465-478.
- [2] Azad MK, Sarker M, Li T, et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview [J]. *Bio Med Res Int*, 2018, 2018(2018): 1-8.
- [3] Hekmatshoar Y, Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. The impact of tumor and gut microbiotas on cancer therapy: beneficial or detrimental? [J]. *Life Sci*, 2019, 233(2019): 116680.
- [4] Mcquade JL, Daniel CR, Helmink BA, et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): e77-e91.
- [5] Khanna S, Montassier E, Schmidt B, et al. Gut microbiome predictors of treatment response and recurrence in primary clostridium difficile infection [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 2016, 44(7): 715-727.
- [6] Mcilroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, et al. Review article: The gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 2018, 47(1): 26-42.
- [7] Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 407-415.
- [8] Arulananda S, Rivalland G, John T. Combination approaches in nsecl involving immune checkpoint inhibitors [J]. *Lung Cancer Management*, 2016, 5(4): 163-171.
- [9] 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.
- [10] Bertrand Routy ELC, Derosa L. Gut microbiome influences efficacy of pd-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [11] Adachi K, Tamada K. Microbial biomarkers for immune checkpoint blockade therapy against cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 999-1005.
- [12] Spagnuolo A, Gridelli C. Combining immunotherapies to treat non-small cell lung cancer [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(7): 621-634.
- [13] 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.
- [14] Derosa L, Routy B, Kroemer G, et al. The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting pd-1/pd-l1 [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1434468.
- [15] Helmink BA, Khan MW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 377-388.
- [16] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 92.
- [17] Dan HM, Zhou YN, Guan QL. Research progress of intestinal microbiota and immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Research of Preventive and Treatment*, 2019, 46(11): 1026-1030. [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.]
- [18] Derrien M, Belzer C, De Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions [J]. *Microb Pathog*, 2017, 106(2017): 171-181.
- [19] Routy B, Gopalakrishnan V, Daillere R, et al. The gut micro-

- biota influences anticancer immunosurveillance and general health[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(6):382–396.
- [20] Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, et al. Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer [J]. *App Environ Microbiol*, 2015, 81(11):3655–3662.
- [21] Zheng Y, Wang T, Tu X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-pd-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):193.
- [22] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-pd-1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084–1089.
- [23] Vyara Matson JF, Bao R, Chongsawat T, et al. The commensal microbiome is associated with anti-pd-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):104–108.
- [24] Jin Y, Dong H, Xia L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in chinese patients with nscl[J]. *J Thor Oncol*, 2019, 14(8):1378–1389.
- [25] Wang T, Zheng N, Luo Q, et al. Probiotics lactobacillus reuteri abrogates immune checkpoint blockade-associated colitis by inhibiting group 3 innate lymphoid cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(2019):1235.
- [26] 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.
- [27] Toscano M, De Grandi R, Stronati L, et al. Effect of lactobacillus rhamnosus hn001 and bifidobacterium longum bb536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level; a preliminary study [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15):2696–2704.
- [28] 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.
- [29] Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(2016):10391.
- [30] Weber JS, Dummer R, De Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(9):1675–1682.
- [31] Vétizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by ctla-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079–1084.
- [32] Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(10):848–855.
- [33] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1366–1370.
- [34] Gately S. Human microbiota and personalized cancer treatments: role of commensal microbes in treatment outcomes for cancer patients[J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 178:253–264.
- [35] Valdes A M, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 2018, 361(2018):k2179.
- [36] Xu C, Yao QH. Research progress in relationship between gut microbiota and colorectal cancer [J]. *China Cancer*, 2016, 25(8):634–638. [徐超, 姚庆华. 肠道菌群与结直肠癌的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(8):634–638.]
- [37] Patel J, Crawford JM. Microbiota-regulated outcomes of human cancer immunotherapy via the pd-1/pd-l1 axis[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(6):901–903.
- [38] Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1526–1531.
- [39] Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: impact on metabolism and efficacy of therapeutics[J]. *Maturitas*, 2018, 112(2018):53–63.
- [40] Pierrard J, Seront E. Impact of the gut microbiome on immune checkpoint inhibitor efficacy—a systematic review[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(6):395–403.
- [41] Elkrief A, El Raichani L, Richard C, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4):e1568812.
- [42] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome [J]. *Gut*, 2016, 65(5):740–748.
- [43] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2015, 528(7581):262–266.
- [44] Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, et al. Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30):2730–2737.
- [45] Zhang J, Hong Y, Harman NJ, et al. Genome sequence of a salmonella phage used to control salmonella transmission in swine [J]. *Genome Announcements*, 2014, 2(5):e00521–e00535.
- [46] Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention[J]. *Semi Oncol*, 2016, 43(1):97–106.