

肠道菌群重建在肿瘤治疗中的研究进展

汪韦宏^{1,2}, 梁晨晨^{1,2}, 张发明^{1,2,3}

(1. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011; 2. 南京医科大学整合肠病学重点实验室, 江苏 南京 210011; 3. 南京医科大学附属逸夫医院, 江苏 南京 210021)

摘要:肠道菌群与人体相互作用机制及基于肠道菌群的诊疗研究已经成为全球热点。全文对重建肠道菌群在肿瘤及其并发症治疗中的作用进行综述, 主要体现在针对化疗、放疗和免疫治疗的“增效减毒”。洗涤菌群移植是重建菌群的核心方式, 不仅可以延缓肿瘤疾病进展、减少肿瘤治疗相关不良事件的发生以及改善肠道菌群组成, 还能提高机体免疫, 有望成为肿瘤治疗的一种新兴治疗手段。

关键词:粪菌移植; 洗涤菌群移植; 肿瘤治疗; 经内镜肠道植管术

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)04-0292-09

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.04.A007

Research Advances on Gut Microbiota Reconstruction in Cancer Therapy

WANG Wei-hong^{1,2}, LIANG Chen-chen^{1,2}, ZHANG Fa-ming^{1,2,3}

(1. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; 2. Key Lab of Holistic Integrative Enterology, Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; 3. Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210021, China)

Abstract: Studies on the interaction between human microbiota and host, and its potential clinical application have become a global research hot topic. Animal studies have shown that reconstruction of gut microbiota used for treatment of cancer and its complication, can enhanced efficacy and reduce toxicity of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. As the core of microbiota transplantation, washed microbiota transplantation can delay the progression of tumor, reduce the incidence of treatment-related adverse events and improve the composition of intestinal microorganisms, as well as enhance the body immunity. Reconstruction of gut microbiota is expected to become a novel modality for cancer therapy.

Key words: fecal microbiota transplantation; washed microbiota transplantation; oncotherapy; transendoscopic enteral tubing

近年来, 肠道菌群与人体相互作用机制及基于肠道菌群的诊疗研究已经成为热点, 虽然广泛涉及工程菌、益生菌、菌群移植^[1], 但是菌群移植的疗效是驱动相关研究的根本动力。菌群移植是一种有效、安全、快速的肠道菌群重建手段, 主要包括粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)^[2]和选择性菌群移植^[3], FMT是指将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内, 重建新的肠道菌群, 实现肠道及肠道

外疾病的治疗^[2]。文献报道 FMT 的治疗疾病包括严重肠道感染、复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(*clostridium difficile* infection, CDI)、炎症性肠病、不明原因及难治性腹泻、顽固性便秘、肠道免疫缺陷疾病、放化疗相关性肠炎等疾病^[4], 还应用于治疗肠外疾病本身或相关并发症, 如癫痫、自闭症、哮喘、过敏、皮肤病、糖尿病、心血管疾病、性功能障碍等^[5]。上述疾病均是由于菌群失调导致疾病的发生、发展及合并状态, 统称为菌群失调相关性疾病^[6]。最近的动物和临床研究表明, FMT 用于肿瘤治疗, 其重塑肠道菌群的作用对于肿瘤治疗后的特殊患者群体(肠道黏膜屏

收稿日期: 2022-01-15; 修回日期: 2022-02-24

基金项目: 南京医科大学樊代明整合医学研究基金

通信作者: 张发明, E-mail: fzhang@njmu.edu.cn

障受损)有更为重要的意义^[7],本质上可以总结为“增效减毒”。本文将对菌群移植在肿瘤及其并发症治疗中的作用进行综述,进一步提供其应用于临床治疗的意义。

1 从手工粪菌移植到洗涤菌群移植

FMT 的医学史至少可以追溯到 1700 年前,东晋时期《肘后备急方》有用人粪治疗疾病的记载^[2,8]。2012 年起,我们致力于 FMT 标准化研究^[4],并建立粪菌库开始用于医院内患者救治^[9]。2013 年,FMT 治疗复发性 CDI 被列入美国医学指南^[10],FMT 的发展进入全新的阶段。2015 年起,中华粪菌库紧急救援计划作为国家消化系统疾病临床医学研究中心的核心项目^[9],面向全国提供 FMT 异地救援治疗。2017 年起,中国菌群移植平台作为满足公益服务和开放合作平台,用于评价菌群移植疗效和长期安全性^[11],实现实时质控、风险监管和实施公开不良事件(adverse events,AEs)统计结果。

洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation,WMT)是基于智能化粪菌分离系统及严格质控相关漂洗过程的粪菌移植。对比手工方法的 FMT,WMT 能降低患者 AEs 发生率(包括发热、腹泻、腹痛、腹胀、恶心、呕吐等)且不影响临床疗效,是 FMT 发展的新阶段。Zhang 等^[12]的研究表明,WMT 在量化和质控移植的洗涤菌群、提高临床治疗安全性等方面明显优于传统的手工制备 FMT,相比手工制备菌群的上清液,小鼠腹腔注射离心 3 次的洗涤菌群上清液可显著降低小鼠的死亡率及相关的毒性反应。2019 年 12 月,来自我国内地及港台地区的 28 名专家组成员在南京举行专家共识会议,按照国际共识标准制定“洗涤菌群移植方法学南京共识”,并于 2020 年 7 月发表在 *Chinese Medical Journal* 杂志^[13]。

选择合适的供体是保证 WMT 疗效的重要环节,而异体 WMT 是目前的主流。中华粪菌库的供体在符合纳入标准下严格使用“排除法”进行筛选,排除任何可能影响肠道菌群的因素^[14]。从“年龄、生理、病理、心理、诚信、时间、环境、受者状态”八个维度进行评估,经过初筛、复筛、实验室检查、监筛和捐粪当日的问卷调查进行逐一筛查,以确保合格的供体人选^[15]。

为保障 WMT 治疗发挥效能最大化,建立便捷、

安全、可重复多次使用的 WMT 途径尤为重要,合理选择 WMT 移植途径是提高安全性的关键环节之一。WMT 的途径有上、中、下消化道三种。经上消化道途径为口服冻存菌群胶囊,适用人群广泛,经济方便,患者无严重不适感,但缺点是不易保证胶囊内容物的有效性和稳定性,低龄儿童服用胶囊还可能有吞咽困难、误吸入气管的风险。经中消化道途径包括胃镜、经鼻空肠管、鼻胃管等,操作简单、风险低,但存在小肠消化液对菌群的破坏,对老龄患者还有菌液反流、误吸,甚至会增加小肠细菌过度生长的风险。经下消化道途径,尤其经结肠镜途径是 WMT 的一线方法,满足全结肠覆盖;但结肠镜属于侵入性操作,无法实现短期内重复给入的可能。灌肠途径虽最简单,但通常只能灌到乙状结肠,效果有限。基于这些临床需求及传统 WMT 输入途径的局限性,我们发明了一种新的 WMT 给入途径,即经内镜辅助植入管道至肠道深部并固定的技术,简称经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing,TET)^[16]。结肠 TET 是指经结肠镜辅助植入 TET 管并通过钛夹将其固定于肠道深部,体外端沿肠道与体外相通。因结肠 TET 操作方便、安全有效、人性化、可较长时间保留等优势,已经在部分医疗中心常规用于经结肠途径重复行菌群移植、肠道深部给药及动态获取肠道生物样本等临床实践。2019 年,哈佛大学医学院 Allegretti 教授在 *Lancet* 杂志评价 TET 是有前景的粪菌移植新途径^[17],2020 年结肠 TET 被国际 FMT 专家小组在 *Gut* 杂志上推荐使用^[18]。

研究表明,FMT 治疗溃疡性结肠炎^[19]及克罗恩病^[20]的短期及长期安全性高,严重 AEs 的发生率极低;且实验室智能系统纯化过程和结肠 TET 被认为是减少 AEs 的独立贡献因素。因此,利用肠道菌群治疗疾病的先决条件,是必须保证菌群移植的安全,移植流程相关的 AEs 也应引起高度重视。

2 肠道菌群与肿瘤治疗

肠道菌群与肿瘤的发生发展密不可分,既往研究发现幽门螺杆菌、沙门氏菌是胃癌和胆道癌的主要致病因素^[21]。癌变被认为是继发于局部慢性炎症状态的产生,同时一些细菌如幽门螺杆菌,还有直接的细胞或基因毒性作用,改变细胞内相关信号通路

进而使细胞异常生长,如肠道菌群通过增加多型核髓抑制细胞诱导肝细胞中 CXCL1 表达,形成免疫抑制环境促进肝癌发生^[22]。同时,全身性的肠道菌群失调也可导致癌症发生^[23]。另外,肠道菌群还可通过影响药物在肠道内作用间接影响肿瘤治疗,比如球形乳杆菌通过降解阿司匹林从而消除小鼠肠道菌群发挥的抗癌作用^[24]。研究表明,将结直肠癌患者粪便通过给无菌小鼠多次 FMT,可诱导小鼠肠道息肉形成,并改变小鼠的局部免疫环境^[25]。且大量病例对照研究显示反复使用抗生素与各种胃肠道及非胃肠道肿瘤的风险增加有关^[26]。这些研究表明肠道菌群与肿瘤进展之间存在相互作用,即肿瘤的进展可导致肠道菌群失调,使肠道菌群的组成发生变化;而肠道菌群可塑造肿瘤微环境,从而影响肿瘤的发展。

菌群移植或可成为抗癌治疗新武器。2019 年,意大利的一项研究报道 FMT 对酪氨酸激酶抑制剂治疗肾癌诱发的腹泻有效^[27],提示了 FMT 治疗肿瘤相关并发症的潜在价值。肠道菌群多样性的下降,可导致肠道菌群失调,从而降低机体免疫,促进肿瘤的形成及发展。已有报道 FMT 治疗黑色素瘤^[28]、肝癌^[29]、免疫治疗无效的前列腺癌^[30],但肠道菌群对于肿瘤本身的作用机制尚待深掘。值得注意的是,WMT 用于治疗血液系统疾病多于实体瘤。急性移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 是血液系统疾病患者进行造血干细胞移植相关死亡的主要原因, Kakihana 等^[31]发现肠内急性 GVHD 患者接受 FMT 治疗后临床症状得到不同程度缓解。2020 年 6 月发表的专家共识首次提及 FMT 用于治疗难治性肠道急性 GVHD 的治疗选择^[32]。上述研究表明,菌群移植治疗肿瘤具有美好前景。

2.1 肠道菌群与化疗

化疗是一种广泛使用、最优选的抗癌治疗,已有越来越多的证据支持肠道菌群与化疗药物的抗癌作用和毒性有紧密联系。最近的研究已经证实肠道菌群在化疗期间对局部免疫反应有调节作用。Viaud 等^[33]使用小鼠模型证明环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 可增加肠道屏障的通透性,使特定革兰氏阳性菌选择性迁移进入次级淋巴器官。这些易位细菌增强了 Th17 细胞和 TH1 细胞的抗肿瘤适应性免疫应答。Daillère 等^[34]还发现革兰氏阴性细菌可以增强全身多重 TC1 和 TH1 细胞反应,恢复瘤内

$\delta\gamma$ T 细胞产生 IFN- γ 的能力,从而赋予 CTX 对癌症更强的免疫作用。

无论是广谱抗生素、万古霉素还是多黏菌素,都会影响 CTX 在荷瘤小鼠中的全面抗癌活性。铂类化疗药以微生物依赖的方式发挥抑瘤作用,研究发现,奥沙利铂或顺铂对皮下移植肿瘤的抗肿瘤作用在经抗生素处理小鼠和无菌小鼠中显著减弱^[35]。同时,肠道菌群紊乱导致高丰度的具核梭杆菌促进了结直肠癌的复发,而且,统计学证据支持其作为一个独立的预测因子预测结直肠癌的侵袭性^[36]。进一步的研究证明具核梭杆菌以 Toll 样受体 4 (TLR4) 和髓样分化初级应答 88 (MYD88) 信号通路为靶标,激活细胞自噬途径,促进结直肠癌对奥沙利铂和氟尿嘧啶耐药^[37]。这揭示了化疗耐药性与肠道菌群密切相关,而耐药性的进展是癌症治疗失败的主要原因之一。

化疗导致肠道菌群失调甚至减少,从而促使神经系统慢性炎症,导致疲劳、体重减轻以及认知障碍等症状的出现,值得引起重视。化疗引起的副作用,如严重的肠道毒性和周围神经病变,对药物剂量的使用形成了挑战。伊立替康的剂量限制毒性之一是其活性代谢物 SN-38 增多导致迟发性腹泻的发生。在小鼠体内研究中,肠腔内产 β -葡萄糖醛酸酶的细菌将 SN-38G 解离为胃肠道中的毒性 SN-38,这一过程会导致伊立替康相关的肠损伤^[38]。而通过给予大肠杆菌,可抑制伊立替康导致的肠道通透性增加,并降低 SN-38 诱导的 Cludin-1 表达,显著改善小鼠的肠道损伤^[39]。肝毒性是伊立替康的另一种严重的毒副作用,在体外或体内通过补充富硒长双歧杆菌可有效减轻毒性^[40]。化疗引起的周围神经病变通常以破坏性神经性疼痛为特征,导致剂量限制和抗癌作用受损。Shen 等^[41]报道,当通过管饲来自无特定病原体小鼠的粪便逆转无菌状态时,可以降低奥沙利铂诱导的机械性痛觉的敏感性;恢复无菌小鼠的菌群后反应消失。同样,严重的肠道副作用也会影响患者的疗效及生存质量。FMT 能减弱经 FOLFOX 方案 (氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂) 处理后的小鼠体内上调的 TLR、MYD88 和血清 IL-6 的表达,同时安全地缓解结直肠癌小鼠中由于 FOLFOX 引起的肠黏膜炎^[42]。一项临床随机对照研究证明,接受 FMT 能有效缓解酪氨酸激酶抑制剂诱导的腹泻, FMT 组患者的腹泻缓解率均显著高于安慰剂 FMT 对照组患

者^[43]。以上是菌群移植用于提高化疗效果和降低化疗毒性的理论依据。

2.2 肠道菌群与放疗

放疗对具有遗传性的肿瘤细胞以及局限性癌症有效,但机制及影响复杂,且有较大的毒副作用。放疗不仅可导致局部或全身毒性,引起应激反应异性,还会损害机体抗肿瘤的免疫力^[44]。大多数研究证实肠道菌群对于癌症的放疗作用主要在于“减毒”。

新证据表明,肠道菌群异常在辐射诱导的肠道损伤中起关键作用。Gerassy-Vainberg 等^[45]研究发现,与空白对照小鼠相比,辐射后小鼠的粪便细菌悬浮液与上皮细胞共同培养可增加肠道上皮细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的表达;接受放射诱导后菌群移植的无菌小鼠显示出更严重的辐射损伤和结肠炎。该研究首次揭示放疗破坏的肠道菌群可促进 IL-1 β 分泌,进一步通过破坏肠道细胞紧密连接和促进炎症过程而加剧小鼠黏膜炎症。一项观察放疗后患者和小鼠肠上皮表面菌群组成变化的研究发现,放疗可诱导肠隐窝细胞凋亡,破坏肠道内屏障,从而改变肠道微生物群组成^[46]。通过改善和补充肠道优势菌群,能有效改善放疗诱导的损伤。另一项研究显示,在小鼠体内发现了 TLR2 激活鼠李糖乳杆菌,通过表达 COX-2 的细胞从绒毛迁移到肠隐窝细胞底部并诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS),激活细胞保护性 Nrf2 信号通路,从而保护肠黏膜免受化疗或放疗引起的毒性反应^[47]。一些益生菌也被证实对放疗引起的肠道毒性有保护作用,如嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等^[48],临床前辐射小鼠模型中预防性给予普拉梭菌,可限制辐射诱导的细胞旁通路通透性增高,并且降低隐窝形态变化的严重程度,导致 IL-18 增加从而保护肠上皮屏障^[49]。

当患者机体接受超过一定剂量的辐射后,诱发全身或局部不良反应的风险会显著增加,而不同的辐射剂量,会出现不同程度的放射性损伤;不仅如此,几项研究发现辐射诱发的急性、亚急性和慢性毒性作用在雄性大鼠中更严重,表现在肠道菌群、雌激素及基因 (如 ATM、SOD2、TGF- β 1 和 HHR2 等) 的表达较低相关^[50];Cui 等^[51]也通过小鼠模型发现,辛伐他汀用于减轻辐射小鼠毒性的疗效可能取决于性别。癌症患者接受的辐射使肠道菌群的特征发生显著改变,而辐射诱发的菌群失调可进一步传播辐射

和炎症敏感性,引发与辐射有关的疾病,尤其是骨髓及上皮等增殖性组织会受到更大的影响,包括骨髓增生抑制、骨髓衰竭、肠黏膜炎、腹泻和疲劳,不仅降低患者的生活质量,甚至还可能导致治疗暂停。

局部放疗的辐射部位可产生不同类型的副作用。放射性肺炎/肺纤维化是胸部肿瘤放疗相关的常见且难治的并发症之一,但在小鼠模型中,使用 FMT 可重新升高肠道菌群衍生的 PGF2 α 水平,通过激活 FP/MAPK/NF- κ B 轴,抑制辐射细胞凋亡,改善肺部炎症^[52]。放射性肠损伤作为腹部或盆腔照射后最常见的并发症,无论是急性还是慢性,肠道菌群都会受到不同程度的影响。对于急性辐射引起的肠道损伤的研究中,有研究发现变形菌门、大肠杆菌-志贺氏菌属、嗜木杆菌属和鼠乳杆菌属的相对丰度与辐射剂量呈线性负相关^[53]。在一项对于放疗引起的慢性放射性肠损伤的临床研究中,观察到低菌群多样性与晚期放射性肠病发生之间存在一致的相关性;其中,高丰度的梭状芽孢杆菌、罗氏杆菌和考拉杆菌与放射性肠病显著相关,而与菌群调节和肠壁维持相关的稳态肠黏膜细胞因子 (IL7、IL12/IL23、IL15、IL16) 则显著降低^[54]。Cui 等^[55]发现 FMT 通过上调 Muc2、Glut1、Pgk1 等因子的表达从而增厚辐照小鼠的黏液层,可改善辐射诱导小鼠的胃肠道和骨髓毒性,且显著提高辐照小鼠的存活率。最近的小鼠模型研究显示,通过 FMT 或给予植物乳杆菌,可产生戊酸等短链脂肪酸改善肠上皮完整性,显著降低了小鼠肠道损伤发生及相关死亡率^[56-58]。当然,益生菌用于临床放射性肠炎治疗的价值并非如同动物研究的效果。Ding 等^[59]首次报道 FMT 对放射性肠炎治疗具有重要临床治疗价值。总之,越来越多的证据表明,肠道菌群对于治疗辐射引起的毒性反应已经得到越来越多的关注。

2.3 肠道菌群与免疫治疗

肠道菌群的组成已被证明是调节宿主对抗 PD-1/PD-L1 或抗 CTLA-4 免疫疗法的反应的重要因素。Elkrief 等^[60]报道,在 PD-1/PD-L1 单克隆抗体治疗前 2 个月或 1 个月内进行抗生素 (antibiotic, ATB) 治疗,缩短了患者的无进展生存期和总生存期。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗前使用 ATB 比 ICIs 治疗同时联合 ATB,患者具有更差的总生存率^[61]。最近几项大型临床试验证

实,ICIs 治疗前或治疗期间使用 ATB 与患者治疗不良结局相关^[62-63]。但这一发现与 Pushalkar 进行的结果相反,后者发现 PD-1 单抗和 ATB 的组合通过诱导 T 细胞活化显示出协同的抗胰腺癌作用^[64],并且在最新的一项国际多中心的研究中,Coritellini 等^[65]报道,与单独使用 ICIs 患者相比,治疗前使用 ATB 并不会影响患者 ICIs 的疗效。Ochi 等^[66]的结果进一步指出,ATB 的使用对 ICIs 疗效的影响因患者的 PD-L1 表达而异,在 PD-L1 表达大于 50% 的患者中,接受 ATB 治疗的非小细胞肺癌患者的总生存期和无进展生存期显著缩短。尽管如此,ATB 作为一种导致肠道菌群失调的药物,应谨慎选择。这表明不同的癌症类型可能以不同的方式改变菌群组成,从而增强或削弱 ICIs 的功能。在 Routy 等^[67]的研究中,将对 ICIs 有反应的肿瘤患者 FMT 给无菌小鼠后,可改善 PD-1 阻断剂的抗肿瘤作用,且研究发现与嗜黏蛋白阿克曼菌(Akk 菌)增加有关。而在另一项临床结果相似的研究中也显示,在接受了对 ICIs 有应答的肾细胞癌患者来源的 FMT 后,荷瘤小鼠增强了对 ICIs 治疗的应答^[68]。不仅如此,新临床证据表明,Akk 菌与 ICIs 治疗后患者增加的缓解率和总生存期相关,可作为预测晚期非小细胞肺癌患者对 PD-1 临床反应的标志物^[69]。研究还表明长双歧杆菌可调节黑色素瘤小鼠体内树突状细胞的活化,进而改善肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的效应器功能,增强抗 PD-L1 的疗效^[70]。同时,Mager 等^[71]发现假长双歧杆菌能在四种不同肿瘤的小鼠模型显著增强 ICIs 功效,并确定了其通过产生代谢物肌苷作用于 T 细胞表达的腺苷 2A 受体,在常规树突状细胞的共刺激下促进 Th1 细胞的分化和活化,从而调节增强免疫治疗反应。上述研究均强调了肠道菌群重建在接受抗 PD-1 治疗的晚期癌症患者及小鼠模型中的免疫刺激作用。

最近,Science 发布了全球第一项 FMT 促进 PD-1 治疗无效患者的治疗应答的临床试验,结果充分显示了 FMT 对于临床肿瘤免疫治疗的积极贡献。Baruch 等^[72]将对抗 PD-1 治疗有反应的黑色素瘤患者粪便通过 FMT 给 10 例常规 PD-1 治疗无效的黑色素瘤患者,并用抗 PD-1 治疗重新诱导,结果显示 3 例患者对抗 PD-1 治疗重新产生临床反应,其中 2 例患者产生部分临床反应,1 例患者产生完全临床反应。随后,Davar 团队也在 Science 发表了类似的

临床试验文章再次验证了 FMT 的抗癌疗效,15 例 PD-1 难治性黑色素瘤患者在接受了应答者的单次 FMT 联合抗 PD-1 治疗后,有 6 例患者临床获益,其中 3 例产生临床缓解,3 例病情稳定。对应答者进一步菌群及代谢分析发现,普氏粪杆菌及长双歧杆菌等在治疗后增多,IL-8 髓系细胞减少、肿瘤内 CD8⁺ T 细胞活化增多^[73]。以上临床研究均提示肠道菌群与免疫治疗反应性之间具有相关性,通过 FMT 调节肠道菌群可以防止对 ICIs 的原发性耐药并进一步提高肿瘤免疫疗法的有效性。

研究还支持肠道菌群在介导 CTLA-4 免疫治疗效果方面有潜在作用。Vétizou 等^[74]报道抗 CTLA-4 免疫疗法未能降低无菌小鼠的肿瘤负荷,但是通过触发瘤内树突状细胞的成熟和在肿瘤引流淋巴结中诱导 IL-12 依赖性 TH1 应答,用多形类杆菌、脆弱拟杆菌或伯克霍尔德氏菌对小鼠灌胃可以建立抗 CTLA-4 在无菌小鼠中的抗癌效应。联合免疫检查点阻断(combined immune checkpoint blockade,CICB)治疗是目前热门的抗癌免疫联合治疗,通常以 PD-1 和 CTLA-4 为靶点。多项临床研究已证明 CICB 治疗可改善黑色素瘤^[75]、非小细胞肺癌^[76]和直肠癌^[77]患者的无进展生存期和总生存期。

但 CICB 治疗通常伴随免疫相关 AEs,主要是 ICIs 相关性结肠炎。Andrews 等^[78]发现在纳入分析 77 例接受 CICB 治疗的黑色素瘤患者中,免疫相关 AEs 发生率可达 49%,且发现发生 AEs 的患者肠道中拟杆菌丰度显著增高,且与外周血 T 细胞库多样性增加相关,可作为预测 CICB 相关 AEs 的标志物;并证实肠道菌群通过 IL-1 β 介导肠道毒性促进 ICIs 相关性结肠炎发生。双歧杆菌在经 CTLA-4 阻断小鼠体内以调节性 T 细胞依赖的方式改变了肠道菌群组成,从而增强线粒体适应性和 IL-10 介导的抑制功能,从而改善 ICIs 相关性结肠炎^[79]。Wang 等^[80]首次报道应用 FMT 成功治愈常规治疗失败的 ICIs 相关性结肠炎的案例,这为探索利用菌群移植处置抗 PD-1 和抗 CTLA-4 的肿瘤免疫疗法的副作用提供了新的思路,但目前关于 ICIs 相关肠炎治疗的随机对照等临床研究甚少。

综上,目前证据显示,肠道菌群移植用于肿瘤治疗,主要体现在化疗、放疗和免疫治疗的“增效减毒”。不过,需要提醒的是,目前还没有确切证据支持

单独用菌群移植抗癌,但可作为联合抗癌的新辅助治疗形式。

利益冲突:张发明是经内镜肠道植管术(TET)智能粪菌分离系统概念及器械的发明人。

参考文献:

- [1] Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? [J]. Gut, 2020, 69 (10): 1867–1876.
- [2] 张发明. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(9): 930–934.
Zhang FM. Fecal microbiota transplantation: definition, past, current and future [J]. China Journal of Endoscopy, 2012, 18(9): 930–934.
- [3] 张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植 [J]. 科学通报, 2019, 64(3): 285–290.
Zhang FM, Zhang T. From fecal microbiota transplantation to microbiota transplantation[J]. Chinese Science Bulletin, 2019, 64(3): 285–290.
- [4] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(2): 61–63.
Zhang FM. Bringing a standard fecal transplant into the mainstream [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2014, 31(2): 61–63.
- [5] D'haens GR, Jobin C. Fecal microbial transplantation for diseases beyond recurrent clostridium difficile infection[J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 624–636.
- [6] 张发明. 菌群重建治疗菌群失调相关性疾病的再认识 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(12): 1233–1236.
Zhang FM. Rethinking microbiota reconstruction for dysbiosis-related disease [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2019, 32(12): 1233–1236.
- [7] Marcella C, Cui B, Kelly CR, et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020 [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1): 33–42.
- [8] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(11): 1755.
- [9] 何植, 张发明. 中华粪菌库的原则、方案和风险管理[J]. 胃肠病学, 2017, 22(4): 193–198.
He Z, Zhang FM. Principle, protocol and risk management of Chinese fecal microbiota bank[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2017, 22(4): 193–198.
- [10] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for

diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478–498; quiz 499.

- [11] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation(FMT) strategy [J]. Gut Microbes, 2016, 7 (4): 323–328.
- [12] Zhang T, Lu G, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening[J]. Protein Cell, 2020, 11(4): 251–266.
- [13] Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 12(5): 2330–2332.
- [14] Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 51–58.
- [15] Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 462–473.
- [16] 龙楚彦, 何植, 崔伯塔, 等. 结肠途径经内镜肠道植管术的方法学, 安全性和用途探讨(含视频)[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(1): 28–32.
Long CY, He Z, Cui BT, et al. Methodology, safety and applications of colonic transendoscopic enteral tubing (with video)[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2020, 37(1): 28–32.
- [17] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 420–431.
- [18] Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic[J]. Gut, 2020, 69(9): 1555–1563.
- [19] Ding X, Li Q, Li P, et al. Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis[J]. Drug Saf, 2019, 42(7): 869–880.
- [20] Wang H, Cui B, Li Q, et al. The safety of fecal microbiota transplantation for Crohn's Disease: findings from a long-term study[J]. Advances in Therapy, 2018, 35(11): 1935–1944.
- [21] Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2014, 345(2): 196–202.
- [22] Zhang Q, Ma C, Duan Y, et al. Gut microbiome directs hepatocytes to recruit MDSCs and promote cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov, 2021, 11(5): 1248–1267.
- [23] Garrett WS. Cancer and the microbiota [J]. Science, 2015, 348(6230): 80–86.

- [24] Zhao R, Coker OO, Wu J, et al. Aspirin reduces colorectal tumor development in mice and gut microbes reduce its bioavailability and chemopreventive effects [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3):969–983, e4.
- [25] Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6):1621–1633, e6.
- [26] Boursi B, Mantani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation—another step in understanding the role of the human microbiota? [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17):2655–2664.
- [27] Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, et al. Safety and efficacy of cabozantinib for metastatic nonclear renal cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program [J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(1):42–45.
- [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] Delaune V, Orsi LA, Lacotte S, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising strategy in preventing the progression of non-alcoholic steatohepatitis and improving the anti-cancer immune response [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(10):1061–1071.
- [30] Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, et al. The microbiome and genitourinary cancer: a collaborative review [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4):637–646.
- [31] Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut [J]. *Blood*, 2016, 128(16):2083–2088.
- [32] 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7):529–536.
- Chinese consensus of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological disease(Ⅲ) —acute graft-versus-host disease(2020)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2020, 41(7):529–536.
- [33] Viaud S, Daillère R, Boneca IG, et al. Harnessing the intestinal microbiome for optimal therapeutic immunomodulation [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16):4217–4221.
- [34] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. Enterococcus hirae and barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931–943.
- [35] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2009, 29(4):482–491.
- [36] Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. Fecal clostridium symbiosum for noninvasive detection of early and advanced colorectal cancer: test and validation studies [J]. *EBioMedicine*, 2017, 25:32–40.
- [37] 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.
- [38] Yamamoto M, Kurita A, Asahara T, et al. Metabolism of irinotecan and its active metabolite SN-38 by intestinal microflora in rats [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4):727–730.
- [39] Wang Y, Sun L, Chen S, et al. The administration of *Escherichia coli* nissle 1917 ameliorates irinotecan-induced intestinal barrier dysfunction and gut microbial dysbiosis in mice [J]. *Life Sci*, 2019, 231:116529.
- [40] Zhu H, Lu C, Gao F, et al. Selenium-enriched *Bifidobacterium longum* DD98 attenuates irinotecan-induced intestinal and hepatic toxicity in vitro and in vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112192.
- [41] Shen S, Lim G, You Z, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9):1213–1216.
- [42] Chang CW, Lee HC, Li LH, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):386.
- [43] Ianaro G, Rossi E, Thomas AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4333.
- [44] Baird JR, Friedman D, Cottam B, et al. Radiotherapy combined with novel STING-targeting oligonucleotides results in regression of established tumors [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(1):50–61.
- [45] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction [J]. *Gut*, 2018, 67(1):97–107.
- [46] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7):409–425.
- [47] Jones RM, Desai C, Darby TM, et al. Lactobacilli modulate epithelial cytoprotection through the Nrf2 pathway [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(8):1217–1225.

- [48] Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis-current evidence and potential clinical applications[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(5):409–421.
- [49] Lapiere A, Geiger M, Robert V, et al. Prophylactic faecalibacterium prausnitzii treatment prevents the acute breakdown of colonic epithelial barrier in a preclinical model of pelvic radiation disease[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1–15.
- [50] Cosar R, Ozen A, Tastekin E, et al. Does gender difference effect radiation-induced lung toxicity? An experimental study by genetic and histopathological predictors[J]. *Radiat Res*, 2022, 197(3):280–288.
- [51] Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Sexual dimorphism of gut microbiota dictates therapeutics efficacy of radiation injuries [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(21):1901048.
- [52] Chen ZY, Xiao HW, Dong JL, et al. Gut microbiota-derived PGF2alpha fights against radiation-induced lung toxicity through the MAPK/NF-kappaB pathway [J]. *Antioxidants(Basel)*, 2021, 11(1):65.
- [53] Zhao TS, Xie LW, Cai S, et al. Dysbiosis of gutmicrobiota is associated with the progression of radiation-induced intestinal injury and is alleviated by oral compound probiotics in mouse model[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:717636.
- [54] Reis Ferreira M, Andreyev HJN, Mohammed K, et al. Microbiota- and radiotherapy-induced gastrointestinal side-effects (MARS) Study: a large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21):6487–6500.
- [55] Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(4):448–461.
- [56] Jian YP, Yang G, Zhang LH, et al. Lactobacillus plantarum alleviates irradiation-induced intestinal injury by activation of FXR-FGF15 signaling in intestinal epithelia [J]. *J Cell Physiol*, 2021.[Epub ahead of print]
- [57] Xiao HW, Cui M, Li Y, et al. Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid protects against radiation toxicity via retaining acyl-CoA-binding protein[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):69.
- [58] Li Y, Dong J, Xiao H, et al. Gut commensal derived-valeric acid protects against radiation injuries[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):789–806.
- [59] Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis?[J]. *Radiation Oncol*, 2020, 143:12–18.
- [60] Elkrif 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.
- [61] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12):1774–1778.
- [62] Giordan Q, Salleron J, Vallance C, et al. Impact of antibiotics and proton pump inhibitors on efficacy and tolerance of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:716317.
- [63] Cheung KS, Lam LK, Seto WK, et al. Use of antibiotics during immune checkpoint inhibitor treatment is associated with lower survival in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(6):606–614.
- [64] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4):403–416.
- [65] Cortellini A, Ricciuti B, Facchinetti F, et al. Antibiotic-exposed patients with non-small-cell lung cancer preserve efficacy outcomes following first-line chemo-immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(11):1391–1399.
- [66] Ochi N, Ichihara E, Takigawa N, et al. The effects of antibiotics on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer differ based on PD-L1 expression[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 149:73–81.
- [67] 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.
- [68] Derosa L, Routy B, Fidelle M, et al. Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(2):195–206.
- [69] Derosa L, Routy B, Thomas AM, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2022.[Epub ahead of print]
- [70] 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.
- [71] Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510):1481–1489.

- [72] 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.
- [73] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 595–602.
- [74] 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.
- [75] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345–1356.
- [76] Wong DJ, Bauer TM, Gordon MS, et al. Safety and clinical activity of Atezolizumab plus Ipilimumab in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: results from a phase 1b trial[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021.[Epub ahead of print]
- [77] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773–779.
- [78] Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1432–1441.
- [79] 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.
- [80] Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804–1808.