

肠道菌群在肺癌治疗中的研究进展

——肠道菌群与肺癌

周会敏¹, 王 静^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月28日; 录用日期: 2022年11月23日; 发布日期: 2022年12月5日

摘 要

肺癌的发病率和死亡率快速增长, 是对人类生命威胁较大的恶性肿瘤, 而肠道菌群通过代谢或免疫等途径影响肺癌的发生发展, 同时影响肺癌对放化疗、免疫治疗等治疗方法的疗效。本文主要通过对肠道菌群与肺癌的相关性研究进展进行综述, 深入探讨肠道菌群在肺癌发生发展、治疗以及预后中的潜在作用。

关键词

肠道菌群, 肺癌, 诊断, 治疗及预后

Research Progress of Intestinal Flora in the Treatment of Lung Cancer

—Intestinal Flora and Lung Cancer

Huimin Zhou¹, Jing Wang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 28th, 2022; accepted: Nov. 23rd, 2022; published: Dec. 5th, 2022

Abstract

The incidence and mortality of lung cancer are increasing rapidly, and it is a malignant tumor that poses a great threat to human life. Intestinal flora affects the occurrence and development of lung

*通讯作者 Email: wangstella5@163.com

cancer through metabolism or immunity, as well as the efficacy of radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy on lung cancer. In this paper, we reviewed the research progress on the correlation between intestinal flora and lung cancer, and explored the potential role of intestinal flora in the occurrence, development, treatment and prognosis of lung cancer.

Keywords

Intestinal Flora, Lung Cancer, Diagnosis, Treatment and Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌在世界上有着极高的发病率和死亡率, 每年有超过 100 万人被诊断为肺癌。而且近年来, 肺癌的发病率和死亡率显著上升。研究发现, 影响肺癌发生发展的因素除吸烟、空气污染外, 还包括肠道微生物组组成。这一现象提示肠道微生态失调可能在肺癌的发生发展及诊断治疗中也起着重要作用。而且有研究[1] [2]表明肺与肠道微环境有着极大的联系, 这一联系被称为肠-肺轴, 是通过“肠-淋巴理论”实现的[3]。肠道菌群的稳态有助于抗肿瘤作用, 并且能增强化疗药物的抗肿瘤效应, 然而当肠道菌群失调时可引起肺部多种疾病, 改变肠道微生物组组成, 促进肿瘤形成, 二者之间的关系是双向的, 是相辅相成的。因此, 探究肠道菌群与肺癌的关系已成为研究的热点。尤其对于小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)来说, 肠道菌群的研究将为其精准化和个性化医疗提供有效途径。

2. 肠道菌群概述

人类的胃肠道被各种各样的共生细菌和其他的微生物所定植, 这些微生物统称为肠道微生物。而这些肠道微生物及其代谢产物在人类健康和疾病中发挥着至关重要的作用, 它们参与人体的多种生理功能, 尤其是在新陈代谢、炎症和免疫反应上, 例如胆汁酸中的石胆酸与脱氧胆酸可以参与消化过程; 胆碱参与脂质运输、甲基化反应和神经递质(甘氨酸、谷氨酸、 γ -氨基丁酸)的合成; 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 如乙酸盐和丁酸盐, 可以塑造肠道微生物组成, 并作为宿主细胞和肠道微生物的能量来源[4] [5]。另外, 肠道微生物组与上皮细胞和基质细胞相互作用以发挥各种重要的调节功能[6]。例如, 它可以调节屏障功能, 维持稳态, 使宿主-微生物共生, 防止病原体感染, 控制病原微生物的过度生长, 调节代谢, 包括维生素合成和难消化膳食纤维的代谢。总之, 肠道菌群与宿主之间的关系是通过复杂的相互作用网络来调节和稳定的, 这个网络包括新陈代谢、免疫和神经内分泌之间的相互作用, 同时也与肠道上皮细胞的作用有关[3] [7]。因此, 健康的身体离不开具有特定功能的完整的肠道上皮细胞, 而肠道微生物组、免疫细胞和黏膜屏障共同维持肠上皮稳态[8]。

但肠道菌群的稳态不是一层不变的。当肠道微生态系统发生变化时, 体内的共生菌会增殖并获得致病特征[9] [10]。特定器官中的微生物失衡与致癌有直接或间接关系, 微生物失调可以通过多种途径影响致癌过程, 例如调节炎症反应、产生致癌代谢产物、破坏细胞周期等[11] [12] [13]。细菌致癌最显著的例子就是幽门螺杆菌诱导胃癌的发生[14] [15]。幽门螺杆菌通过分泌细胞毒素相关基因 A (CagA), 造成胃内不动杆菌等 pH 敏感细菌的过度生长, 导致食物中的硝酸盐转化为致癌物质的速度加快, 致使胃癌的发病率显著提高。也有研究[11] [16]表明, 肠道菌群中如核梭杆菌、大肠杆菌、脆弱拟杆菌以及变形杆菌

都与致癌有关。近年来,越来越多的证据[17]支持肠道微生物组在癌症治疗中发挥着重要作用,这为今后肿瘤的治疗提供了新的研究思路。

3. 肠道菌群与肺癌

在全球癌症相关死亡原因中,肺癌占主要部分。而在我国,肺癌的发病率和死亡率均居首位。在肺癌的发生发展过程中,除遗传与环境因素外,肠道微生物也发挥了重要作用。人体内的微生物大多存在于与外界相通的部位,如皮肤表面、消化道、泌尿生殖道和呼吸道。有研究表明,在正常受试者中,肺部的菌群与肠道的菌群在细菌门上具有相似性,主要以 Firmicutes (葡萄球菌、链球菌和乳酸菌)和拟杆菌为主,而在肺癌患者中,主要以变形杆菌为主[18]。也有研究[19]通过对肺癌患者粪便进行 16rRNA 测序,同样证明了肺癌患者与正常人群的肠道菌群存在显著差异性。最近的研究还报道了肠道微生物对于肺癌的影响,这被称为“肠-肺轴”理论[13][20],这一理论揭示了肠道微生物与肺之间的相互作用。两者之间的相互关系主要通过以下两种途径进行:1) 肠-淋巴循环;2) 免疫细胞的迁移。即肠道微生物群通过其表位或产物(如 scfabutyrate)提供刺激信号,直接增强肠道屏障。同时,它又刺激 T 和 B 细胞的启动和成熟,确保通过抗体改善微生物清除和粘膜保护。这种作用不仅存在于肠道系统,而且通过淋巴管和血液循环扩散到黏膜表面,影响远端部位的免疫应答。因此,即使抗原被引入肠道,也可以在肺中引发免疫反应,尽管事先没有直接接触抗原,但它们通过第一个免疫屏障产生的细菌和它们的产物也通过淋巴系统和血液到达远端,并在远端调节免疫反应。

在一些研究中,我们还发现肠道菌群的代谢产物——短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)中的丙酸盐可以使免疫细胞产生抗微生物因子,造成肠道菌群改变,从而减少癌细胞的增殖。而同属 SCFAs 的丁酸盐不仅可以作为结肠上皮细胞的主要能量供给物质,维持肠道内稳态,还具有很强的抗癌活性,这是因为它本身是一种潜在的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI),这种成分提示肿瘤具有良好的预后[21][22][23]。这说明肠道菌群的代谢产物对于肿瘤的预后有一定影响。有研究[24]发现在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的肠道中存在明显的丁酸盐生产菌丰度下降的现象,这种变化恰好证明这一点。Biragyn 等[25]研究表明肠道菌群失调会造成肠屏障受损,从而导致机体发生炎症反应,并且使得机体的免疫清除系统及衰老能力降低,形成致癌环境。Zitvogel 等[26]研究也表明这一观点,同时还指出拟杆菌属、梭菌属、双歧杆菌属等是常见的可产生 SCFAs 的细菌。研究还发现,一些厌氧菌中存在胆汁酸水解酶,可促进游离胆汁酸的产生,并将游离胆汁酸转化为二级胆汁酸,损伤 DNA 并导致癌症发生。另外有报道称[27],肺癌患者肠道微生物功能全面下降,肠球菌和双歧杆菌被报道为肺癌的潜在生物标志物。Bingula 等[28]研究提示,肠道微生物群的整体组成会影响肺的免疫反应。在感染期间,机体受到致病菌的反复刺激,免疫能力降低,更易导致致病菌定植和易感性增加,最终发展成肺癌,并使得死亡率增加。Carbone 等[29]的研究表明肠道微生物还参与肺癌的散播。此外,早期肺癌与肠道微生物群的相对丰度显著降低有关,其中肠道微生物群有 3 门 13 属 20 种,而肠道微生物群有 4 门 11 属 15 种。高水平的芽孢杆菌和粘液阿克曼氏菌可促进肺癌的发展[30]。有报道称肺癌患者中克鲁氏菌、大肠杆菌-志贺氏菌、脱毒杆菌、粪杆菌和肠杆菌的水平较低,而韦氏菌、梭杆菌和拟杆菌与健康个体相比明显较高[19]。

微生物群不仅存在于正常组织中,还存在肿瘤细胞中。随着肠道菌群在疾病发生发展过程中的作用日益显现,研究者们开始着手探讨驻留在肿瘤细胞内的菌群的作用。有研究表明[31],乳腺癌的胞内驻留微生物能够促进肿瘤发生转移,但肿瘤细胞内微生物的存在不会影响原发肿瘤的生长。该研究还发现,通过更改胞内微生物的分布可以抑制肿瘤的发生发展。这一发现为今后抗肿瘤治疗提供了新思路,即可以通过抑制肺癌细胞内菌群来减缓肿瘤发生转移的风险。

4. 肠道菌群对肺癌治疗的影响

4.1. 化疗

对于肺癌患者来说, 全身化疗是不可替代的基础治疗, 首选以铂类为基础的两药联合方案。但随之而来的化疗相关副反应又困扰着许多患者, 比如化疗相关性呕吐、相关性腹泻等, 严重影响了患者的生存质量。化疗相关性腹泻(CID)是化疗常见的并发症, 轻者可导致患者依从性降低, 影响治疗效果, 严重时, 由于患者体内液体大量丢失, 进而危及生命。肺癌患者之所以会出现腹泻, 有学者猜测是由于化疗药物对肠黏膜细胞的直接和间接作用。一方面, 化疗药物可以直接作用于肠上皮细胞的分裂过程, 造成肠道黏膜屏障破坏、上皮细胞脱落, 杯状细胞和隐窝细胞不成比例增加和非典型性增生, 使肠道微绒毛细胞的重吸收和分泌功能紊乱, 肠腔内液体量增加, 最终导致腹泻的发生[32] [33]。另一方面, 化疗药物会打破肠道微生物的平衡状态, 造成菌群失调, 从而导致腹泻, 但菌群失调后又会影响肺癌的发生, 为肿瘤的复发奠定基础。这也证实改善肺癌患者肠道微环境是抗肿瘤治疗的一大重要举措。另外有研究表明, 应用依托泊苷或伊立替康治疗所致 CID 的肠道菌群的变化不同, 提示不同的化疗方案或者化疗药物可能是影响肠道菌群数量以及多样性改变的因素之一。

随着下一代基因测序的发现, 肠道菌群在肿瘤化疗相关副反应方面的作用日益凸显。Zitvogel 等[34]发现导致肠道菌群失调的外部因素有抗菌药物、化疗药物的应用、生活习惯的改变等, 而抗肿瘤药物如伊立替康, 它在肠道菌群的作用下会增强抗肿瘤作用, 但同时化疗药物的应用又会引起肠道菌群的改变。因而, 如想发挥抗肿瘤药物的最大疗效, 就要克服抗肿瘤药物对肠道菌群的影响, 此时, 益生菌在肿瘤领域的应用给了人们很大启发。在一些小鼠肺癌模型中, 常规化疗药物联合特定的益生菌菌株可使小鼠获益更大。因此, 维持肠道内菌群的平衡有利于增强抗肿瘤药物的疗效。另外, 诸多研究[35] [36] [37]发现抗菌药的使用会影响铂类药物疗效并增加人类患肺癌的风险, 而有益菌却能增强顺铂等药物的抗肿瘤作用。再比如, 在一些临床研究中, 我们发现口服嗜酸杆菌(Lewis 肺癌模型)的小鼠经顺铂治疗后, 其肿瘤发生率降低, 存活率提高。再给予益生菌后, IFN- γ 、颗粒酶 B (GZMB)和 PRF1 表达增加, 从而提高抗肿瘤反应[38]。

因此, 越来越多的证据表明, 完整且平衡的肠道菌群对于肺癌患者的有效化疗是至关重要的。不仅可以减少化疗相关副反应的发生, 还可以增强抗肿瘤药物的疗效。

4.2. 放疗

众所周知, SCLC 对于放化疗极度敏感, CREST 研究表明, 全身化疗后达缓解(CR 和 PR)的广泛期 SCLC 患者, 给予胸部原发病灶放疗(30 Gy/10 次)联合预防性颅脑放疗, 可降低 50%胸部复发风险, 提高 2 年总体生存率(13% vs 3%, $P = 0.004$)。对于广泛期 SCLC 患者来说, 放疗不仅仅可以作为消除肿瘤的一种手段, 而且还可以作为改善症状、预防复发、提高生存质量的工具。有研究发现, 肺癌患者经过放疗后, 肠道菌群的紊乱会进一步加重。如放线菌和链球菌在放疗后异常升高, 拟杆菌门、双歧杆菌等有益菌减少, 提示肺部放疗可以引起患者肠道菌群的改变, 进一步验证了“肠-肺轴”的存在[19]。另外, 有研究表明 NSCLC 患者经过胸部放疗后有害菌增加, 有益菌减少。而口服益生菌可有效维持肺癌放疗后的肠道菌群稳态[2] [20] [39], 从而达到改善患者生活质量等的目的。

化疗和放疗均可以增加肠道通透性, 其中部分原因是肠隐窝凋亡和绒毛萎缩。而且一些研究已经证实, 无菌动物对全身辐射引起的肠炎的敏感性低于具有微生物群的动物, 这从侧面表明肠道菌群可能是引起放射性肠炎的某一因素。最近, 一项研究[40]表明, 无菌小鼠的小肠对放射性肠炎具有显著的抵抗力。此外, 与无菌小鼠相比, 在小肠绒毛中, 微生物群增加了间质内皮细胞对全身辐射诱导的细胞凋亡的敏

感性。该研究还通过禁食诱导出脂肪因子(Fiaf), 即血管生成素样蛋白-4, 通常是由小肠绒毛中的上皮细胞所分泌, 它可以支持内皮存活。Fiaf 的分泌受肠道微生物群的调节, 这种调节可能在肠道放射敏感性方面发挥作用。这些研究强烈支持肠道菌群在胃肠道粘膜炎症发展中的主要作用, 同时也从侧面反映了放疗带来的肠道反应可能与肠道菌群相关。

但目前关于肠道菌群与放疗疗效及预后的研究还十分有限, 仍需更进一步探索。

4.3. 免疫治疗

随着肺癌治疗水平的不断更新, 免疫治疗成为改善肺癌患者生活质量的一大手段。针对程序性细胞死亡受体-1 或其配体的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现显著改变了晚期 NSCLC 的治疗管理。Nivolumab、pembrolizumab 和 atezolizumab 在二线治疗晚期转移性非小细胞肺癌[41] [42] [43]。对于 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS) $\geq 50\%$ 的 NSCLC 患者, 单药 Pembrolizumab 优于一线化疗[44]。Pembrolizumab 获批用于晚期转移性 NSCLC 的一线治疗, 作为单一药物评分(TPS $\geq 1\%$), 也可与化疗联合使用。ICIs 对比多西紫杉醇作为晚期 NSCLC 患者的二线治疗, 可明显延长 PFS [45]。PD-1 单抗通过阻断 PD-1/PD-L1 通路促进 T 细胞的活化、增殖及抗肿瘤效应, 并已取得较好疗效。目前一些研究[46] 表明, 靶向 PD-1/PD-L1 的免疫检查点抑制剂联合化疗在 SCLC 治疗中显示了良好的临床活性。例如, 2018 年, IMPower133 [47] 试验在广泛期 SCLC 患者中评估了 atezolizumab 联合化疗(卡铂和依托泊苷)的疗效。2019 年 3 月, 美国食品药品监督管理局针对广泛期 SCLC 的一线治疗批准了 atezolizumab 联合化疗的方案。2020 年美国临床肿瘤学会会议还公布了两项关于广泛期 SCLC 一线治疗的新研究结果。2020 年 2 月我国国家药品监督管理局(NMPA)基于 Impower133 研究的结果, 正式批准 PD-L1 抑制剂 atezolizumab + 依托泊苷/卡铂一线治疗广泛期 SCLC 的适应症, 而且, 在 2019 年 11 月 FDA 授予 durvalumab 在先前未接受过治疗的广泛期 SCLC 的优先审评资格, NCCN 指南将其作为一线治疗的优先推荐。即使免疫治疗在肺癌上治疗有很大进展, 但随之而来的新问题亦不容忽视, 如免疫性肺炎的发生、免疫耐药的出现。

近期一些研究发现[48], 针对 PD-1/PD-L1 轴的免疫检查点抑制剂(ICIs)在一部分癌症患者中可以诱导持续的临床反应。并且, 我们发现, ICIs 的初级耐药可归因于肠道微生物组的异常, 同时还发现抗生素的应用会抑制 ICIs 在晚期癌症患者中的临床效益。有研究发现[38] [49] [50], 用脆弱拟杆菌口服喂养 GF 小鼠, 同时在其肿瘤引流淋巴结中诱导 Th1 免疫应答, 可以促进肿瘤内树突状细胞(DCs)的成熟, 从而达到抗肿瘤的作用。Alexandra 等[51] 也表明共生的双歧杆菌属可以促进免疫应答, 并增强 PD-1 单抗的疗效。另外, 将对 ICIs 有反应的癌症患者粪便菌群移植(FMT)到无菌或抗生素治疗的小鼠中, 可以改善 PD-1 阻断的抗肿瘤效果, 而对无反应患者的 FMT 则不能。对于无应答粪便 FMT 后的这部分小鼠, 口服 *A. muciniphila* 可通过增加小鼠肿瘤床中 CCR9⁺CXCR3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞的招募, 以白细胞介素-12 依赖的方式恢复 PD-1 阻断的疗效。Katayama 等[52] 的研究表明肺癌患者肠道内乳酸菌属和梭菌属含量越高, 其免疫疗效越好。Jin 等[53] 发现肠道微生物群的多样性与纳武利尤单抗治疗 NSCLC 的良好反应有关, 且治疗前肠道微生物群的调节可能为提高 ICIs 免疫治疗的疗效提供一种可行方法。免疫治疗在为肺癌患者带来获益的同时, 相关药物毒副作用也随之而来, 如免疫相关性肠炎、免疫相关性肺炎等, 这主要是由于免疫治疗在发挥抗肿瘤效应的同时, 会减弱对自身抗原的免疫耐受而引起免疫相关性不良反应。最常见的不良反应为免疫相关性腹泻, 其发生与肠道菌群的失衡有关, 如拟杆菌门的拟杆菌属及厚壁菌门的考拉菌属对肠道黏膜起保护作用, 可抑制免疫相关性腹泻的发生, 而变形菌门的韦永氏球菌属会加速胃肠道蠕动, 从而促进免疫相关性腹泻发生。故拟杆菌属、考拉杆菌属、韦永氏球菌属可以作为肺癌免疫治疗后发生免疫相关性腹泻的生物标志物。最新研究[31] 发现, 肿瘤胞内的微生物群在机械应力的作用下, 可以通过调节细胞骨架和细胞活性从而会影响肿瘤的转移情况, 而肠道菌群的存在可能会影响原发肿瘤的

生长。因此, 免疫治疗打破了人体内菌群的平衡, 将会影响肿瘤的生长及转移的发生。但至今为止, 关于肺癌免疫治疗与肠道菌群的相关研究相对较少, 疗效及机制问题仍需进一步探讨。

4.4. 肠道菌群可作为肺癌早期诊断及预后的生物学标志物

肺癌患者肠道微生物区系特征不同, 提示肠道微生物区系可能影响肺癌的治疗和预后。I. IU 等[54]人通过 16S rRNA 测序分析发现肺癌组的肠道菌群均呈现出密度降低、细菌多样性消失的特征。一项回顾性研究发现, 与健康人相比肺癌患者的肠道菌群组成发生显著变化, NSCLC 患者的肠球菌丰度较高, 且肠道菌群正常功能降低, 而健康人的双歧杆菌丰度较高。不仅如此, 有研究表明, 不同的肺癌中肠道菌群的丰度也是不一样的。例如, 肺癌患者中链球菌属占主要地位, 腺癌以链球菌属及奈瑟氏菌属为主, 小细胞肺癌以奈瑟氏菌属为主, 鳞状细胞癌以链球菌属为主, 混合型小细胞肺癌以链球菌属为主。袁文杰等[55]人的研究也表明毛螺菌属(*Lachnospira*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、罗氏菌属(*Roseburia*)和纺锤链杆菌属(*Fusicatenibacter*)在肺腺癌患者中显著富集, 在肺鳞癌和肺部良性病变中无明显差异, 这一发现为肠道菌群作为潜在生物标志物提供了理论前提。

由于早期肺癌不易引起临床症状, 易错过最佳筛查和治疗时间, 导致肺癌治疗效果较差, 5 年生存率仅为 4%~17%。故可以通过对患者进行肠道菌群测序, 可以起到早期筛查的作用。同理, 在肺癌治疗的过程中, 可以追踪患者肠道菌群的变化, 及时监测患者疾病的预后情况。

5. 未来前景

在肺癌的发生、发展以及治疗过程中, 肠道菌群都发挥着不可替代的作用。肠道菌群的失衡影响肺癌的治疗及预后, 目前已经有相当多的研究证实, 调节肠道菌群可以改善肿瘤患者的生活质量, 大大提到患者的生存期。除此之外, 研究表明, 调节患者的肠道菌群不仅可以起到促进抗肿瘤药物的疗效, 还可以减少抗肿瘤药物的不良反应, 这对于今后的研究开启了一个新的方向。

世界各地正在进行几项研究, 以证明调节微生物群是否可以在抗癌治疗中产生效果。人们热切期待进一步的研究, 不仅可以确定调节肠道微生物群的最佳方法, 以便对抗肿瘤治疗做出更好的反应, 而且还能确定并可以预防与免疫相关的不良事件[56] [57]。由于不同个体肠道菌群组成不同, 易受各种因素影响, 且存在不稳定性; 菌群免疫调节的具体机制尚不清楚, 免疫微环境与肠道菌群之间的关系也有待探索。未来能否根据肠-肺轴或肠-淋巴理论来指导肺癌的治疗, 仍需进一步探讨肺癌和肠道菌群之间的关系及机制。

6. 结论

近年来, 肠道菌群的存在及其在肿瘤中的作用逐渐被人们所认识, 尤其在肺癌中。肠道菌群不仅在肠道局部发挥作用, 而且对于整体疾病的发生发展也发挥了至关重要的作用。肠道菌群既可以因为肺癌的发生发展、化疗药物等诸多治疗措施的干预而不断地被重新调控, 也可以通过代谢、炎症和免疫反应等途径对肺癌发挥远端作用。随着免疫治疗在广泛期小细胞肺癌中的应用, 调节人体内的肠道菌群以改善免疫治疗相关毒副作用已成为当今研究的一大热点。因此, 针对肺癌中的肠道菌群研究可能会成为精准和个性化医学的前沿领域之一。

参考文献

- [1] Kang, Y., Cai, Y. and Zhang, H. (2017) Gut Microbiota and Allergy/Asthma: From Pathogenesis to New Therapeutic Strategies. *Allergologia et Immunopathologia*, 45, 305-309. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.004>
- [2] Samuelson, D.R., Welsh, D.A. and Shellito, J.E. (2015) Regulation of Lung Immunity and Host Defense by the Intes-

- tinal Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article No. 1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>
- [3] Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L., *et al.* (2017) Emerging Pathogenic Links between Microbiota and the Gut-Lung Axis. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- [4] Jia, W., Xie, G. and Jia, W. (2018) Bile Acid-Microbiota Crosstalk in Gastrointestinal Inflammation and Carcinogenesis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 111-128. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.119>
- [5] Dai, Z., Zhang, J., Wu, Q., *et al.* (2019) The Role of Microbiota in the Development of Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*, **145**, 2032-2041. <https://doi.org/10.1002/ijc.32017>
- [6] Peterson, L.W. and Artis, D. (2014) Intestinal Epithelial Cells: Regulators of Barrier Function and Immune Homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, **14**, 141-153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- [7] Kho, Z.Y. and Lal, S.K. (2018) The Human Gut Microbiome—A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 1835. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835>
- [8] Mithieux, G. (2018) Gut Nutrient Sensing and Microbiota Function in the Control of Energy Homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **21**, 273-276. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000478>
- [9] Chow, J., Tang, H. and Mazmanian, S.K. (2011) Pathobionts of the Gastrointestinal Microbiota and Inflammatory Disease. *Current Opinion in Immunology*, **23**, 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.07.010>
- [10] Zechner, E.L. (2017) Inflammatory Disease Caused by Intestinal Pathobionts. *Current Opinion in Microbiology*, **35**, 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.01.011>
- [11] Garrett, W.S. (2015) Cancer and the Microbiota. *Science (New York, NY)*, **348**, 80-86. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>
- [12] Khan, A.A., Shrivastava, A. and Khurshid, M. (2012) Normal to Cancer Microbiome Transformation and Its Implication in Cancer Diagnosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1826**, 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.05.005>
- [13] Mao, Q., Jiang, F., Yin, R., *et al.* (2018) Interplay between the Lung Microbiome and Lung Cancer. *Cancer Letters*, **415**, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.036>
- [14] Amieva, M. and Peek, R.M. (2016) Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, **150**, 64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>
- [15] Moss, S.F. (2017) The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cellular Molecular Gastroenterology Hepatology*, **3**, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>
- [16] Schwabe, R.F. and Jobin, C. (2013) The Microbiome and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 800-812. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>
- [17] Kroemer, G. and Zitvogel, L. (2018) Cancer Immunotherapy in 2017: The Breakthrough of the Microbiota. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 87-88. <https://doi.org/10.1038/nri.2018.4>
- [18] Mur, L.A., Huws, S.A., Cameron, S.J., *et al.* (2018) Lung Cancer: A New Frontier for Microbiome Research and Clinical Translation. *Ecancermedicalscience*, **12**, Article No. 866. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.866>
- [19] Zhang, W.Q., Zhao, S.K., Luo, J.W., *et al.* (2018) Alterations of Fecal Bacterial Communities in Patients with Lung Cancer. *American Journal of Translational Research*, **10**, 3171-3185.
- [20] Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., *et al.* (2017) Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology*, **2017**, Article ID: 5035371. <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>
- [21] Sivaprakasam, S., Gurav, A., Paschall, A.V., *et al.* (2016) An Essential Role of Ffar2 (Gpr43) in Dietary Fibre-Mediated Promotion of Healthy Composition of Gut Microbiota and Suppression of Intestinal Carcinogenesis. *Oncogenesis*, **5**, e238. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2016.38>
- [22] Liu, H., Wang, J., He, T., *et al.* (2018) Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition*, **9**, 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [23] Conte, M., De Palma, R. and Altucci, L. (2018) HDAC Inhibitors as Epigenetic Regulators for Cancer Immunotherapy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **98**, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.03.004>
- [24] Gui, Q., Li, H., Wang, A., *et al.* (2020) The Association between Gut Butyrate-Producing Bacteria and Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23318. <https://doi.org/10.1002/jcla.23318>
- [25] Biragyn, A. and Ferrucci, L. (2018) Gut Dysbiosis: A Potential Link between Increased Cancer Risk in Ageing and Inflammation. *The Lancet Oncology*, **19**, e295-e304. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30095-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30095-0)
- [26] Zitvogel, L., Daillère, R., Roberti, M.P., *et al.* (2017) Anticancer Effects of the Microbiome and Its Products. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 465-478.
- [27] Zhuang, H., Cheng, L., Wang, Y., *et al.* (2019) Dysbiosis of the Gut Microbiome in Lung Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 112. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00112>
- [28] Bingula, R., *et al.* (2018) Characterisation of Gut, Lung, and Upper Airways Microbiota in Patients with Non-Small

- Cell Lung Carcinoma: Study Protocol for Case-Control Observational Trial. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13676.
- [29] Carbone, C., Piro, G., Noia, V.D., *et al.* (2019) Lung and Gut Microbiota as Potential Hidden Driver of Immunotherapy Efficacy in Lung Cancer. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 7652014. <https://doi.org/10.1155/2019/7652014>
- [30] Zheng, Y., Fang, Z., Xue, Y., *et al.* (2020) Specific Gut Microbiome Signature Predicts the Early-Stage Lung Cancer. *Gut Microbes*, **11**, 1030-1042. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737487>
- [31] Fu, A., Yao, B., Dong, T., *et al.* (2022) Tumor-Resident Intracellular Microbiota Promotes Metastatic Colonization in Breast Cancer. *Cell*, **185**, 1356-72.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027>
- [32] Wisinski, K. and Benson, A. (2007) Chemotherapy-Induced Mucositis: Focusing on Diarrhea. *The Journal of Supportive Oncology*, **5**, 270-271.
- [33] Stringer, A.M., Gibson, R.J., Bowen, J.M., *et al.* (2007) Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *The Journal of Supportive Oncology*, **5**, 259-267.
- [34] Zitvogel, L., Galluzzi, L., Viaud, S., *et al.* (2015) Cancer and the Gut Microbiota: An Unexpected Link. *Science Translational Medicine*, **7**, 271ps1. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>
- [35] Bingula, R. and Filaire, M. (2017) Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology*, **2017**, Article ID: 5035371. <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>
- [36] Daillère, R., Vétizou, M., Waldschmitt, N., *et al.* (2016) *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*, **45**, 931-943. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.009>
- [37] Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., *et al.* (2018) Characterisation of Gut, Lung, and Upper Airways Microbiota in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma: Study Protocol for Case-Control Observational Trial. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13676. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013676>
- [38] Gui, Q.F., Lu, H.F., Zhang, C.X., *et al.* (2015) Well-Balanced Commensal Microbiota Contributes to Anti-Cancer Response in a Lung Cancer Mouse Model. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 5642-5651. <https://doi.org/10.4238/2015.May.25.16>
- [39] Zhao, Y., Liu, Y., Li, S., *et al.* (2021) Role of Lung and Gut Microbiota on Lung Cancer Pathogenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 2177-2186. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03644-0>
- [40] Crawford, P.A. and Gordon, J.I. (2005) Microbial Regulation of Intestinal Radiosensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 13254-13259. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504830102>
- [41] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
- [42] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [43] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet (London, England)*, **387**, 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [44] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [45] Guo, R., Chen, X., Wang, T., *et al.* (2011) Subsequent Chemotherapy Reverses Acquired Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Restores Response to Tyrosine Kinase Inhibitor in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, **11**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-90>
- [46] Rudin, C.M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., *et al.* (2021) Small-Cell Lung Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
- [47] Reck, M., Luft, A., Szczesna, A., *et al.* (2016) Phase III Randomized Trial of Ipilimumab plus Etoposide and Platinum versus Placebo plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **34**, 3740-3748. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601>
- [48] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science (New York, NY)*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [49] Sistigu, A., Viaud, S., Chaput, N., *et al.* (2011) Immunomodulatory Effects of Cyclophosphamide and Implementations for Vaccine Design. *Seminars in Immunopathology*, **33**, 369-383. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0245-0>
- [50] Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., *et al.* (2015) Commensal Bifidobacterium Promotes Antitumor Immunity and Faci-

-
- litates Anti-PD-L1 Efficacy. *Science (New York, NY)*, **350**, 1084-1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- [51] Belcheva, A., Irrazabal, T. and Martin, A. (2015) Gut Microbial Metabolism and Colon Cancer: Can Manipulations of the Microbiota Be Useful in the Management of Gastrointestinal Health? *Bioessays*, **37**, 403-412. <https://doi.org/10.1002/bies.201400204>
- [52] Katayama, Y., *et al.* (2019) The Role of the Gut Microbiome on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Responder Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **8**, 847-853. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.10.23>
- [53] Jin, A.Y., Hui, D.B., *et al.* (2019) The Diversity of Gut Microbiome Is Associated with Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1378-1389. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.007>
- [54] Liu, F., Li, J., Guan, Y., *et al.* (2019) Dysbiosis of the Gut Microbiome Is Associated with Tumor Biomarkers in Lung Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 2381-2392. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35980>
- [55] 袁文杰. 非小细胞肺癌患者菌群结构特征初步探索[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 2021.
- [56] Dubin, K., Callahan, M.K., Ren, B., *et al.* (2016) Intestinal Microbiome Analyses Identify Melanoma Patients at Risk for Checkpoint-Blockade-Induced Colitis. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10391. <https://doi.org/10.1038/ncomms10391>
- [57] Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., *et al.* (2017) Baseline Gut Microbiota Predicts Clinical Response and Colitis in Metastatic Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **28**, 1368-1379. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108>