

基于肠道菌群探究结直肠癌肿瘤微环境参与免疫逃逸机制

吴秋梦¹, 张雅楠², 陈宏^{3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江省中医医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月16日

摘要

结直肠癌作为全球面临的具有高发病率以及高死亡率的癌症, 一直以来都是人们关注的热点。肿瘤微环境, 是癌性组织周围非癌细胞的成分, 包括细胞外基质、肿瘤相关免疫细胞以及细胞因子等, 肿瘤微环境为瘤细胞提供了“免疫特权”, 免受机体免疫监控, 从而形成免疫逃逸。肠道菌群是生活在肠道的一个庞大族群, 具有“人类第二基因族群”的称号, 多数结直肠癌症患者肠道菌群会出现紊乱。本文主要回顾肠道菌群影响结直肠癌微环境以及免疫逃逸的过程, 为调节肠道菌群治疗结直肠癌的应用提供理论依据。

关键词

结直肠癌, 肠道菌群, 短链脂肪酸, 肿瘤微环境, 免疫逃逸

Exploring the Involvement of Tumor Microenvironment in Immune Escape Mechanisms in Colorectal Cancer Based on Gut Microbiota

Qiumeng Wu¹, Yanan Zhang², Hong Chen^{3*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Heilongjiang College of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Oncology Department of Heilongjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 吴秋梦, 张雅楠, 陈宏. 基于肠道菌群探究结直肠癌肿瘤微环境参与免疫逃逸机制[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17757-17763. DOI: 10.12677/acm.2023.13112490

Abstract

Colorectal cancer, as a global cancer with high incidence rate and high mortality, has always been the focus of attention. The tumor microenvironment is a component surrounding cancerous tissue but non-cancerous cells, including extracellular matrix, tumor related immune cells, and cytokines. The tumor microenvironment provides “immune privilege” for tumor cells, avoiding immune monitoring by the body, and thus forming immune escape. The gut microbiota is a large group of people living in the intestines, known as the “second gene group of humans”, and most patients with colorectal cancer experience disorders in the gut microbiota. This article mainly reviews the process of gut microbiota affecting the microenvironment and immune escape of colorectal cancer, providing a theoretical basis for regulating the application of gut microbiota in the treatment of colorectal cancer.

Keywords

Colorectal Cancer, Gut Microbiota, Short Chain Fatty Acids, Tumor Microenvironment, Immune Escape

Copyright © 2023 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. 结直肠癌现状

结直肠癌作为目前常见的癌症之一，在世界上具有高发病率以及高死亡率的特点[1]。据《世界癌症报告》指出[2]，结直肠癌的高危因素主要包括烟酒、致癌物质的摄取、遗传、炎症、息肉、克罗恩病、溃疡性结肠炎等。早期表现有排便习惯(如腹泻、便秘)和大便性状(如粘液便、粪条变细)的不典型改变，因此，早期的症状容易被忽视。其治疗主要是以手术为主，以放化疗为辅；早期积极治疗，预后比较乐观。但临床上发现，多数首诊结直肠癌患者即处于中晚期的状态[3]。由于放化疗副作用明显，多数患者预后并不乐观，一项研究表明，在放化疗过后，大部分患者出现，放射性皮肤及粘膜炎症、骨髓抑制以及各脏器损伤等不良反应，并且五年生存率低致 14% [4]。近 20 年，随着免疫治疗的应用，靶向药物逐渐走向临床，靶向治疗具有“点对点”的优势，理论上能够精确而迅速地杀灭癌细胞。但是，近几年的临床发现，靶向治疗常常出现耐药的情况，癌性转移依然居高不下，五年生存率依旧偏低[5]。因此，找到更多的有效治疗方案势在必行。

2. 肠道菌群与肿瘤

肠道菌群是一个庞大的生物族群，据估计，肠道中约有 10 万亿个细菌，其总质量堪比人类肝脏。这些细菌经常黏附在肠粘膜上，组成一道生物屏障，保障机体肠道健康[6]。人体肠道菌群主要厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门等四个门属。而这些肠道菌群大致可以分成三种：有益菌、有害菌和中性菌。有益菌如乳酸菌、双歧杆菌等，有害菌如产肠毒素脆弱拟杆菌、具核梭杆菌等，中性菌如大肠杆菌。正常情况下，这些肠道菌群处于一个平衡的状态，当这个平衡被打破时，机体会出现各种病变[7]。梁淑文等[8]

对结直肠癌患者的肠道菌群与健康体检人群的肠道菌群对比,发现结直肠癌患者的肠道菌群发生紊乱,其中大肠埃希菌酵母菌等有害菌的数量明显增加,双歧杆菌和乳酸菌等益生菌的数量明显减少。桂冠、易健等[9]对晚期结直肠癌患者进行化疗的同时联合粪菌移植(FMT)发现,原有腹泻、食欲减退、恶心等症状均有减轻。

肠道中的厌氧菌可以将膳食纤维经酵解产生有 1~6 个碳原子组成的有机脂肪酸,叫做短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)。由于 SCFAs 首先被结肠上皮细胞吸收,并可以在这些细胞中代谢,因此它们深刻地影响了肠上皮细胞的基础生物学[10]。例如, SCFAs 促进粘蛋白和胃肠道肽(如 IL-37)的产生,这两种分子对肠道屏障功能十分重要。作为肠上皮细胞的主要能量来源,丁酸能够调节肠上皮细胞的增殖分化、基因表达以及细胞凋亡[11]。作为肠道菌群的主要产物, SCFAs 能够抑制癌细胞的发生发展[12]。

3. 免疫逃逸与肿瘤微环境

在肿瘤发生的初期,免疫系统能够识别并杀死大部分的肿瘤细胞,但是有小部分肿瘤细胞通过一系列复杂过程,逃避免疫监视与攻击,从而达到继续分裂生长的目的。该过程即为免疫逃逸过程,目前已知的免疫逃逸机制主要包括,肿瘤自身修饰改变和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的改变[13]。TME 包含营养肿瘤的相关细胞、因子以及新生的血管等,为肿瘤的发生发展提供有利的环境[14]。肿瘤微环境的改变影响免疫逃逸的过程主要分为以下两个过程,① 肿瘤细胞分泌如 TGF- β 、IL-4、IL-13 等抑制因子,抑制 NK 细胞和 T 细胞的分化。② 肿瘤细胞分泌趋化因子(如: CCL2、CCL5、CXCL5 等)招募抑制性细胞,如髓源抑制性细胞(MDSCs)、调节性 T 细胞(Treg)以及 M2 型巨噬细胞等到肿瘤微环境,从而形成免疫抑制[15]。

4. 肠道菌群与免疫逃逸

越来越多的证据表明[16],肠道微生物组在肿瘤相关免疫调节中发挥着重要作用。在 TME 中,由免疫抑制细胞及其分泌的免疫抑制分子组成的免疫抑制网络是肿瘤免疫逃逸和抗肿瘤治疗耐药性的最重要原因。肠道微生物群可以影响 TME 中关键成分的状态,影响肿瘤免疫逃逸。有临床实验表明[17],对结直肠癌患者长期补充益生菌后,肠道中有益菌如乳酸杆菌的含量会增加,并且相关粪便酶(如 β -葡萄糖醛酸酶、硝基还原酶、 β -葡萄糖苷酶等)也得到提升。这些酶能够调节肠道微生物群,从而恢复结肠的组织结构,并且能够提高机体肠道的免疫力。Shi L 等人[18]对荷瘤小鼠粪便移植大肠杆菌菌株 Nissle 1917 (EcN)后,发现小鼠抗肿瘤效应明显增强,并且在联合使用生长因子 TGF- β 的阻断剂 Gal 后,抑制肿瘤生长和转移方面的治疗效果更加明显。Yang Z 等人报道[19], IL-17 上调肿瘤微环境中 Treg 细胞的 CD39 和 CD73 表达,增强 Treg 细胞的免疫抑制功能,并通过上调 IL-10 和 IL-13 促进 MDSCs 的免疫抑制能力,从而促进肿瘤的免疫逃逸。

5. 肠道菌群与肿瘤微环境

在结直肠癌发生过程中,益生菌和致病菌对癌症患者免疫系统具有调节作用,反过来,癌症也会影响肠道细菌组成,从而调节 TME,为癌细胞转移提供有利的条件[20]。一项临床观察表明,对于结直肠癌患者进行肠道菌群 16S rRNA 基因测序技术分析发现,长期生存患者的肠道菌群中,益生菌含量明显高于致病菌。并且将此类患者的粪便移植,能够抑制肿瘤的发生,以及改变 TME 中免疫细胞的分布[21]。因此,肠道菌群改变 TME 中免疫细胞的分布,从而影响免疫逃逸,是调节肠道菌群治疗结直肠癌的重要依据。

T 淋巴细胞是人类最早发现的免疫细胞之一,主要分为 CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞两大类,在肿瘤

免疫中举足轻重[22]。有动物实验表明[23], 抗生素的反复使用, 能够增加结直肠癌的发病率。而抗生素本身不具有致癌的效应, 其本质是长期大量的抗生素破坏了肠道菌群的稳态。并且, 对此类小鼠检测发现, CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞等正向免疫细胞均有不同程度的减少。反之, 在补充单核细胞以及 T 细胞后, 小鼠再次呈现对肿瘤抑制的表现。短链脂肪酸作为肠道菌群的次级产物, 同样对肿瘤微环境具有正向调节作用, Yang W 等人[24]对免疫缺陷的小鼠检测发现, SCFAs (尤其是乙酸、丙酸、丁酸)的含量明显减少, 并且也减少 CD4+ T 细胞的含量。反之, 在补充短链脂肪酸后, 相应指标有所增加。SCFAs 通过能够通过 G 蛋白受体 41 (GPR41)和抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)促进 CD4+ T 细胞产生对肠道免疫至关重要的 IL-22。这与 SCFAs 促进 AhR 和缺氧诱导因子(HIF) 1 α 的表达有关, 这两种表达受到 mTOR 和 Stat3 的不同调节[24]。短链脂肪酸能够抑制组蛋白脱乙酰酶(HDACs)的活性, 丁酸盐可以通过抑制 I 类 HDAC 增加 CD8+ T 细胞中的 mTOR 活性, 从而达到抗炎和抗肿瘤的目的。此外, 戊酸盐通过代谢和表观遗传学重编程增强了细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和嵌合抗原受体(CAR) T 细胞的抗肿瘤活性。用戊酸盐和丁酸盐体外处理 CTL 和 CAR T 细胞可以增加 mTOR 作为中央细胞代谢传感器的功能, 并抑制 I 类组蛋白脱乙酰酶活性[25]。

自然杀伤细胞(Natural killer, NK)其主要分布在淋巴结、脾脏、骨髓等免疫器官中, 是细胞免疫的重要组成部分, 也是目前杀灭肿瘤的最重要免疫细胞之一[26]。NK 细胞在肠道细菌感染的反应中发挥着关键作用, 主要是通过产生 IFN γ , IFN γ 可以刺激外周血中额外 NK 细胞的募集, 从而扩增抗菌免疫反应。此外, NK 细胞可能在肠道自身免疫性炎症性肠病(IBD)的发病机制中发挥作用, 如克罗恩病和溃疡性结肠炎。这些疾病被认为与胃肠道恶性肿瘤的产生有关[27]。正常情况下, 当 NK 细胞得到活化后, 可以通过颗粒释放、死亡受体途径以及分泌效应分子途径等直接杀伤肿瘤细胞从而达到免疫监视的作用。此外还可以通过 DC、巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞相互作用间接杀灭肿瘤细胞[28]。有实验表明在使用抗生素处理后的荷瘤小鼠, 对其用流式细胞术定量检测 NK 细胞及其 IFN γ 的表达, 比没有使用抗生素的荷瘤小鼠表达更低。此外, 对使用过抗生素的小鼠的粪便上清液处理癌细胞, 会促进癌细胞的长大。由此表明肠道微生物群通过调节肿瘤内浸润和 NK 细胞的活性来促进肿瘤的进展[29]。

髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是由未成熟的骨髓细胞在感染或者肿瘤的刺激性分化而来。作为负性调节细胞, 通过炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-12 以及肿瘤间质分泌的 Toll 样受体等多种途径激增, 在 NF- κ B、STAT6 等多个通路促使下激活。并且会在肿瘤分泌的免疫抑制因子(如 COX2、VEGF、IL-17 等)的诱导下聚集在肿瘤微环境中从而抑制免疫系统对肿瘤的识别[30]。肠毒素性脆弱双歧杆菌(ETBF)可通过将 MDSCs 细胞募集到肿瘤微环境(TME)中, 促进由脆弱拟杆菌毒素(BFT)和 IL-17 驱动的结肠上皮细胞的致癌, 并诱导它们分化为单核细胞髓源性抑制细胞(Mo MDSCs)中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS), 上调一氧化氮合酶 2 (NOS2)和精氨酸酶 1 (ARG1), 产生一氧化氮(NO), 并抑制 T 细胞增殖[31]。此外, 在 IL-17 的作用下, MDSCs 与脆弱拟杆菌相互作用, 间接诱导异位结肠上皮细胞, 并诱导肠上皮组织中 IL-17 的表达。IL-17 表达的增加和 STAT3 信号的激活, 以及血管生长因子和促血管生成介质, 共同促进结直肠癌的进展[32]。*F. nucleatum* 结合并诱导癌胚抗原相关细胞粘附分子 1 (CEACAM1)表达, 以抑制 NK 和 T 细胞的活性。它还选择性地招募 MDSCs, 从而调节 TME 以促进有利于结肠肿瘤的炎症[33]。

调节性 T 细胞(Tregs)是 CD4+ T 细胞的一个亚群, 大量存在于肿瘤微环境中, 并且发挥免疫抑制作用[34]。Tregs 在肿瘤组织中具有很强的浸润和积聚能力, 在 TME 中肿瘤细胞分泌的趋化因子(如: CCL22、CCL5 等)能够与 Treg 细胞表面的趋化因子受体相结合, 并将 Tregs 募集到 TME 中, 并且通过抑制靶细胞活性和分泌 TGF- β 、IL-10 等细胞因子抑制免疫反应, 从而达到免疫逃逸的作用[35]。有动物实验表明[36], 在肿瘤微环境中 Treg 细胞明显增加, 并且这些细胞, 能够促进肿瘤免疫逃逸, 从而促进肿瘤的发

生。同时对这些荷瘤小鼠补充不含 Treg 的 T 细胞能够改善小鼠的抗肿瘤效应，提高生存率。

巨噬细胞可分化为两种不同的类型，M1 和 M2 型。有研究表明[37]，M1 和 M2 型均广泛分布与肿瘤微环境，并且，M2 型明显优于 M1 型，且 M2 型具有促进肿瘤生长的作用。肿瘤细胞分泌 CSF-1 (集落刺激因子-1)、IL-10、VEGF-A (血管内皮生长因子 A)等炎症因子以及趋化因子等招募外周的单核巨噬细胞向 TME 聚集，改变其微环境，抑制炎症的反应，从而达到促进血管与肿瘤的生成与肿瘤的逃逸[38]。但是 M2 型 TAMs 是具有可塑性的，通过调控 M2 型向 M1 型的转化，从而抑制肿瘤的发生与发展。丁酸盐可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3)促使单核细胞向 M1 型巨噬细胞分化，并且通过诱导 mTOR 信号通路促进物质代谢，参与细胞凋亡、自噬等过程[39]。此外，丁酸还能够促进 IL-10 的生成，而 IL-10 能够促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化[40]。有实验发现[41]，通过对小鼠使用大剂量的抗生素后，导致肠道菌群失调，能监测到 TAMs 被激活，并释放大量的促炎症因子 IL-6 和 TNF- α ，促进异种移植肿瘤生长和诱导上皮-间质转化(EMT)。

6. 小结

调节肠道菌群治疗结直肠癌，作为肿瘤学科的一大热点。结直肠癌的发展离不开肿瘤的免疫逃逸，而肿瘤微环境的改变为免疫逃逸提供有利的条件。肠道菌群影响肿瘤微环境，从而导致肿瘤免疫逃逸主要由：抑制性的炎症因子对 NK 细胞、CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞等正向免疫细胞的限制；以及趋化因子招募 MDSCs 细胞、Treg 细胞等负向免疫细胞到达肿瘤微环境。以上两个过程导致机体的免疫监管为肿瘤细胞颁发“特许证”，为肿瘤细胞的转移、定植等后续侵占过程提供有利条件。当然，肠道菌群对肿瘤微环境以及免疫逃逸的影响研究还在继续，抗癌的道路依旧任重道远。

参考文献

- [1] Baidoun, F., Elshiwly, K., Elkerai, Y., et al. (2021) Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*, **22**, 998-1009. <https://doi.org/10.2174/18735592MTE9NTk2y>
- [2] 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-直肠癌部分[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(2): 89-103.
- [3] 覃勇军. 结直肠癌的发病因素及高危人群的预防对策[J]. 吉林学, 2021, 42(6): 1350-1352.
- [4] Alice, E., Giancotti, F.G. and Rustgi, A.K. (2023) Metastatic Colorectal Cancer: Mechanisms and Emerging Therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 222-236. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.003>
- [5] 张宇, 王敏, 候艳华, 等. PD-L1 基因多态性对接受卡培他滨辅助化疗结直肠癌患者的生存期影响[J]. 医学研究学报, 2019, 32(4): 391-396.
- [6] Sakkas, H., Bozidis, P., Bozidis, P., et al. (2020) Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina*, **56**, Article 88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>
- [7] Baek, S.J., Kim, S.H. and Lee, C.K. (2014) Relationship between the Severity of Diversion Colitis and the Composition of Colonic Bacteria: A Prospective Study. *Gut and Liver*, **8**, 170-176. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.170>
- [8] 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 等. 结肠癌患者肠道菌群变化的临床研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(1): 62-65.
- [9] 桂冠, 易健, 张善金, 等. 粪菌移植疗法治疗晚期结直肠癌 FOLFIRI 化疗方案相关难治性腹泻的效果观察[J]. 中国医学创新, 2021, 18(30): 10-14.
- [10] Ratajczak, W., Rył, A., Mizerski, A., et al. (2019) Immunomodulatory Potential of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). *Acta Biochimica Polonica*, **66**, 1-12. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648
- [11] Morrison, D.J. and Preston, T. (2016) Formation of Short Chain Fatty Acids by the Gut Microbiota and Their Impact on Human Metabolism. *Gut Microbes*, **7**, 189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- [12] Chattopadhyay, I., Dhar, R., Pethusamy, K., et al. (2021) Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **193**, 1780-1799. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9>
- [13] Vinay, D.S., Ryan, E.P., Pawelec, G., et al. (2015) Immune Evasion in Cancer: Mechanistic Basis and Therapeutic Strategies. *Seminars in Cancer Biology*, **35**, S185-S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>

- [14] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [15] 杜娜雯, 白日兰, 崔久崑. 肿瘤免疫逃逸机制及治疗策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 454-462.
- [16] He, Y.B., Huang, J.L., Li, Q.R., et al. (2022) Gut Microbiota and Tumor Immune Escape: A New Perspective for Improving Tumor Immunotherapy. *Cancers*, **14**, Article 5317. <https://doi.org/10.3390/cancers14215317>
- [17] Chandel, D., Sharma, M., Chawla, V., Sachdeva, N. and Shukla, G. (2019) Isolation, Characterization and Identification of Antigenotoxic and Anticancerous Indigenous Probiotics and Their Prophylactic Potential in Experimental Colon Carcinogenesis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 14769. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51361-z>
- [18] Shi, L., Sheng, J., Wang, M., et al. (2019) Combination Therapy of TGF- β Blockade and Commensal-Derived Probiotics Provides Enhanced Antitumor Immune Response and Tumor Suppression. *Theranostics*, **9**, 4115-4129. <https://doi.org/10.7150/thno.35131>
- [19] Yang, Z., Zhang, B., Li, D., et al. (2010) Mast Cells Mobilize Myeloid-Derived Suppressor Cells and Treg Cells in Tumor Microenvironment via IL-17 Pathway in Murine Hepatocarcinoma Model. *PLOS ONE*, **5**, e8922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008922>
- [20] Jin, C., Lagoudas, G.K., Zhao, C., et al. (2019) Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. *Cell*, **176**, 998-1013. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.040>
- [21] Yu, H., Li, X.X., Han, X., et al. (2023) Fecal Microbiota Transplantation Inhibits Colorectal Cancer Progression: Reversing Intestinal Microbial Dysbiosis to Enhance Anti-Cancer Immune Responses. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1126808. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1126808>
- [22] Pishesha, N., Harmand, T.J. and Ploegh, H.L. (2022) A Guide to Antigen Processing and Presentation. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 751-764.
- [23] 许承明. 肠道菌群对肿瘤免疫微环境中抗原提呈细胞功能的影响[D]: [博士学位论文]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [24] Yang, W.J., Yu, T.M., Huang, X.S., et al. (2020) Intestinal Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Regulation of Immune Cell IL-22 Production and Gut Immunity. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4457. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6>
- [25] Luu, M., Riestler, Z., Baldrich, A., et al. (2021) Microbial Short-Chain Fatty Acids Modulate CD8⁺ T Cell Responses and Improve Adoptive Immunotherapy for Cancer. *Nature Communications*, **12**, Article No. 4077. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24331-1>
- [26] Russick, J., Joubert, P.E., Gillard-Bocquet, M., et al. (2020) Natural Killer Cells in the Human Lung Tumor Microenvironment Display Immune Inhibitory Functions. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001054. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001054>
- [27] Poggi, A., Benelli, R., Venè, R., et al. (2019) Human Gut-Associated Natural Killer Cells in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 441580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00961>
- [28] Gaggero, S., Witt, K., Carlsten, M., et al. (2021) Cytokines Orchestrating the Natural Killer-Myeloid Cell Crosstalk in the Tumor Microenvironment: Implications for Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 621225. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.621225>
- [29] Yu, Q., Newsome, R.C., Beveridge, M., et al. (2022) Intestinal Microbiota Modulates Pancreatic Carcinogenesis through Intratumoral Natural Killer Cells. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2112881. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2112881>
- [30] Bakhtiyari, M., Liaghat, M., Aziziyan, F., et al. (2023) The Role of Bone Marrow Microenvironment (BMM) Cells in Acute Myeloid Leukemia (AML) Progression: Immune Checkpoints, Metabolic Checkpoints, and Signaling Pathways. *Cell Communication and Signaling*, **21**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01282-2>
- [31] Dan, W.Y., Zhou, G.Z., Peng, L.H., et al. (2023) Update and Latest Advances in Mechanisms and Management of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 1317-1331. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i8.1317>
- [32] Yang, X.X., Guo, Y.X., Chen, C., et al. (2021) Interaction between Intestinal Microbiota and Tumour Immunity in the Tumour Microenvironment. *Immunology*, **164**, 476-493. <https://doi.org/10.1111/imm.13397>
- [33] Cheng, M., Qian, L., Shen, G.D., et al. (2014) Microbiota Modulate Tumoral Immune Surveillance in Lung Through a $\gamma\delta$ T17 Immune Cell-Dependent Mechanism. *Cancer Research*, **74**, 4030-4041. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2462>
- [34] Moreno Ayala, M.A., Li, Z. and DuPage, M. (2019) Treg Programming and Therapeutic Reprogramming in Cancer. *Immunology*, **157**, 198-209. <https://doi.org/10.1111/imm.13058>
- [35] Wang, Y.A., Li, X.L., Mo, Y.Z., et al. (2018) Effects of Tumor Metabolic Microenvironment on Regulatory T Cells.

-
- Molecular Cancer*, **17**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0913-y>
- [36] Noyes, D., Bag, A., Oseni, S., *et al.* (2022) Tumor-Associated Tregs Obstruct Antitumor Immunity by Promoting T Cell Dysfunction and Restricting Clonal Diversity in Tumor-Infiltrating CD8⁺ T Cells. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004605. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004605>
- [37] 张妍生, 王雅楠, 等. M1/M2 型巨噬细胞在调控结直肠癌肿瘤微环境中的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(19): 3322-3325.
- [38] Boutilier, A.J. and ElSawa, S.F. (2021) Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *Molecular Sciences*, **22**, Article 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
- [39] Schulthess, J., Pandey, S., Capitani, M., *et al.* (2019) The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*, **50**, 432-445.E7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.018>
- [40] Sun, M., Wu, W., Chen, L., *et al.* (2018) Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Th1 Cell IL-10 Production to Maintain Intestinal Homeostasis. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3555. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05901-2>
- [41] Wan, G., Xie, M., Yu, H. and Chen, H.Y. (2018) Intestinal Dysbacteriosis Activates Tumor-Associated Macrophages to Promote Epithelial-Mesenchymal Transition of Colorectal Cancer. *Innate Immunity*, **24**, 480-489. <https://doi.org/10.1177/1753425918801496>