

· 微生物与生命健康专题 ·

**张友明** 山东大学微生物技术国家重点实验室教授、博士生导师。国家级重点人才工程专家，欧洲科学院院士，德国工程院院士。主要研究方向：原创性地开发了 Red/ET 重组工程技术，此技术是微生物基因组及大片段 DNA 克隆和操纵的重要技术。利用此技术对微生物次生代谢产物的生物合成途径进行研究及异源表达，合成活性生物分子用于医药和健康产品开发。



## 肺部菌群和肠道菌群及其互作与肺癌发生发展的相关性研究进展

张耀昆<sup>1</sup>，张友明<sup>2</sup>，司红丽<sup>1</sup>

1 山东师范大学 生命科学学院，山东 济南 250014

2 山东大学 微生物技术国家重点实验室，山东 青岛 266237

张耀昆，张友明，司红丽. 肺部菌群和肠道菌群及其互作与肺癌发生发展的相关性研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3789-3800.

Zhang YK, Zhang YM, Si HL. Lung and gut microbiota and their interaction with the carcinogenesis and development of lung cancer: a review. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3789-3800.

**摘要:** 肺部菌群及肠道菌群与肺癌密切相关，研究发现与健康人群相比肺癌患者的肺部及肠道菌群发生失调，即菌群组成结构发生显著改变。随着“肠-肺轴”概念的提出，肺部及肠道菌群在人体内的紧密联系越发受到重视，因此关于肺部及肠道菌群的研究对于阐明肺癌的发生发展机制有重要的指引作用。文中综述了肺癌患者肺部及肠道菌群的组成特点及可能的互作机制，强调了肠-肺轴中免疫系统的重要性，最后总结了肺部及肠道菌群对肺癌临床治疗的影响，并对肺部及肠道菌群可作为肺癌早期诊断与治疗的新颖靶点进行了展望。

**关键词:** 肺部菌群，肠道菌群，肺癌，肠-肺轴，免疫与治疗

**Received:** January 26, 2021; **Accepted:** April 29, 2021

**Supported by:** Ministry of Education/National Bureau of Foreign Experts Affairs Base Project, China (No. B16030).

**Corresponding authors:** Youming Zhang. Tel: +86-532-58631598; E-mail: zhangyouming@sdu.edu.cn

Hongli Si. E-mail: ishl@sdu.edu.cn

教育部/国家外专局基地项目 (No. B16030) 资助。

网络出版时间: 2021-05-26

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210525.1057.003.html>

# Lung and gut microbiota and their interaction with the carcinogenesis and development of lung cancer: a review

Yaokun Zhang<sup>1</sup>, Youming Zhang<sup>2</sup>, and Hongli Si<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014, Shandong, China

<sup>2</sup> State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237, Shandong, China

**Abstract:** Lung microbiota and gut microbiota are closely related to lung cancer. Studies have shown that the dysbiosis, i.e., the significantly altered composition and structure of gut and lung microbiota, usually occurs in patients with lung cancer. With the introduction of “Gut-Lung Axis”, an increasing attention has been paid to the close relationship between the lung and gut microbiota in human body. A deeper insight into this relationship would facilitate understanding the mechanisms behind the carcinogenesis and development of lung cancer. This article summarizes the composition of lung and gut microbiota in patients with lung cancer and the possible interaction mechanisms, highlighting the importance of the immune system in the Gut-Lung Axis. The effects of lung and gut microbiota on the clinical treatment of lung cancer were summarized, based on which the authors propose that the lung and gut microbiota can be used as novel targets for early diagnosis and treatment of lung cancer.

**Keywords:** lung microbiota, gut microbiota, lung cancer, gut-lung axis, immune & therapy

肺癌是造成死亡人数最多的恶性肿瘤之一，在全球范围内发病率和死亡率均在上升<sup>[1]</sup>，对人类健康构成了巨大威胁。在中国，肺癌在恶性肿瘤中排在第一位约占 1/5，2015 年我国新发肺癌病例数约为 78.7 万例<sup>[2]</sup>，且目前为止肺癌患者的总体生存率仍然很低。关于肺癌的病因学知识亟待补充，因为遗传易感性和环境因素如吸烟等并不能全面地解释肺癌的发生，种种事实表明存在其他因素影响肺癌的发生和发展，而近年来与人体健康密切相关的菌群成为重要切入点。

人体微生物群是一个复杂的生态系统，由存在于皮肤、口腔、肺、肠和阴道中的细菌、病毒和真菌组成。总数约为 40 万亿的微生物细胞超过了人类细胞的数量<sup>[3]</sup>，组成了人体内的“微生物库”，而其中以细菌为主，病毒和真核生物则较少<sup>[4]</sup>。人体肠道内全部微生物基因组大小是人类基因组的 100 多倍，其中包括 1 000 多种不同的细菌<sup>[5]</sup>，称为“肠道菌群”。肠道菌群对宿主的重要性毋庸置疑，其功能包括分解复杂的膳食多糖<sup>[6]</sup>、与病原菌竞争和调节黏膜与免疫系统<sup>[7]</sup>等，而肠道菌群失调现在被认为是一系列胃肠道疾病

和非胃肠道疾病（如肥胖和心血管疾病以及某些精神疾病）的潜在原因<sup>[8-9]</sup>。近年来 16S rRNA 高通量测序的研究结果表明肺部与肠道相似，也存在大量细菌。

研究报道了肠道菌群对肺部的影响，在大多数情况下，是由肠道菌群代谢产物透过肠道屏障进入血管到达肺部后诱发的炎症所介导的<sup>[10]</sup>。另有证据表明慢性肺部疾病与肺部菌群的失调相关，且通常与胃肠道疾病一起发生<sup>[11-12]</sup>；同样，肠易激综合征患者肠道菌群失调且部分患者肺功能受损<sup>[13]</sup>。以上证据均表明，存在肺部与肠道菌群相互作用的“肠-肺轴”，肺部与肠道菌群可通过肠-肺轴相互影响肠道与肺部的健康。

本文概述了肺癌患者肺部和肠道菌群组成结构的变化及相关性，并描述了肺部和肠道菌群如何影响远端的肠道与肺部，基于此进一步讨论了“健康”的肺部与肠道菌群交互作用实现有效的抗癌免疫反应或菌群失调导致促进肺癌发展浸润的炎性免疫微环境的形成。最后，总结了当前研究及临床试验中肺部及肠道菌群对肺癌临床治疗的影响，并展望了肺部与肠道菌群可作为肺癌早期

诊断及临床治疗的新颖靶点的可能性及未来的研究思路。

## 1 肺癌患者的肺部及肠道菌群组成特征

### 1.1 肺癌患者的肺部菌群

肺部菌群与呼吸道菌群的界限往往模糊不明, 口咽及上呼吸道的菌群虽与肺癌相关<sup>[14]</sup>, 但其受外界环境影响较大。如相比口腔菌群 (生理盐水漱口), 支气管肺泡灌洗液 (Broncho-alveolar lavage fluid, BALF) 样本中的青枯菌属 *Ralstonia*、包西氏菌属 *Bosea*、嗜血杆菌属 *Haemophilus*、甲基杆菌属 *Methylobacterium*、肠杆菌科 Enterobacteriaceae 的丰度有明显差异<sup>[15]</sup>; 上呼吸道 (咽部灌洗液) 样本与 BALF 样本相比, 其中假单胞菌科 Pseudomonaceae、伯克氏菌科 Burkholderiaceae、葡萄球菌科 Staphylococcaceae<sup>[16]</sup> 的丰度也不同。因此本文着重关注 BALF 样本、肺部黏膜活检刷落物 (Protective sample brush, PSB) 及肺癌组织中的菌群, 即以下呼吸道菌群为主, 分析 16S rRNA 测序结果来比较肺癌患者肺部菌群的组成变化。

肺部健康人群或健康对侧肺叶的 BALF 样本中主要以放线菌门 Actinobacteria、厚壁菌门 Firmicutes 和变形菌门 Proteobacteria<sup>[17]</sup> 为主, 其中假单胞菌属 *Pseudomonas*、链球菌属 *Streptococcus*、普氏菌属 *Prevotella*、梭菌属 *Fusobacterium*、嗜血杆菌属、韦荣球菌属 *Veillonella* 和卟啉菌属 *Porphyromonas*<sup>[18]</sup> 的丰度最高; 而 PSB 样本中主要以拟杆菌门 Bacteroidetes、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门 Fusobacteria<sup>[19-20]</sup> 和糖杆菌门 Saccharibacteria (原 TM7)<sup>[21]</sup> 为主, 其中普氏菌属、韦荣球菌属、厚壁菌门的某些属、拟杆菌门的某些属、链球菌属、嗜血杆菌属、奈瑟菌属 *Neisseria*、梭菌属、放线菌的某些属、棒状杆菌属 *Corynebacterium*、葡萄

球菌属 *Staphylococcus* 等<sup>[20]</sup> 的丰度最高。关于健康人的肺部菌群多样性尚未有定论, 但基于目前的研究, 变形菌门、厚壁菌门及放线菌门和普氏菌属、韦荣球菌属及链球菌属或为肺部特征组成菌群。

肺癌患者的 BALF 样本中菌群组成与健康人群相似但丰度不同, 以厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门和梭杆菌门为主, 另有蓝菌门 Cyanobacteria 和糖杆菌门以及高丰度的普氏菌属、链球菌属、韦荣球菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、梭菌属、放线杆菌属和卟啉菌属<sup>[22-23]</sup>, 同时在肺癌与非恶性肺部疾病患者肺部均发现慢生型大豆根瘤菌 *Bradyrhizobium japonicum* 及嗜酸菌属 *Acidovorax*<sup>[24]</sup>, 一项最新研究表明<sup>[25]</sup>, 金黄杆菌属 *Chryseobacterium*、*Pseudoramibacter* 属、不动杆菌属 *Acinetobacter* 等共 9 属在肺癌患者组中显著升高 (线性判别分析值 Linear discriminant analysis, LDA>2,  $P<0.05$ ); 线性判别分析结果表明, 从健康肺部到健康对侧再到肺癌侧的 PSB 样本中 11 种变形菌门的菌、3 种拟杆菌门的菌和 1 种厚壁菌门的菌丰度升高以及 3 种变形菌门的菌丰度降低, 健康对照组中葡萄球菌属显著富集, 而肺癌组中链球菌属显著富集<sup>[20]</sup>。使用 PSB 样本进行厌氧培养, 分离鉴定出放线菌属和普氏菌属各 3 个种, 韦荣球菌属、消化链球菌属 *Peptostreptococcus*、真杆菌属 *Eubacterium*、拟杆菌属和乳酸杆菌属 (占比最少) 各 1 个种<sup>[26]</sup>。另有研究显示肺癌组织与肺气肿组织相比, 疣微菌门 Verrucomicrobia 和双歧杆菌属 *Bifidobacterium*、瘤胃球菌属 *Ruminococcus*、甲基杆菌属等相对丰度升高, 而不动杆菌属 *Acinetobacter* 相对丰度则显著降低<sup>[27]</sup>。综上, 肺癌患者的肺部菌群表现出失调的状态, 其  $\alpha$  多样性降低且出现特异的种属 (表 1), 但  $\beta$  多样性差异不显著<sup>[20,22,25,28]</sup>。目前尚需更多研究来阐明肺癌患者肺部菌群组成的变化, 以寻找肺癌患者肺部的关键差异菌 (群)。

表 1 肺癌患者肺部菌群组成特点

Table 1 Characteristics of lung microbiota composition in lung cancer patients

Pathology	Taxonomy	BALF samples	PSB samples
Healthy	Phylum	Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria <sup>[17]</sup>	Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria <sup>[19-20]</sup> , Saccharibacteria (TM7) <sup>[21]</sup>
	Genus	<i>Pseudomonas</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Porphyromonas</i> <sup>[18]</sup>	<i>Veillonella</i> , other Firmicutes, other Bacteroidetes, <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Fusobacterium</i> , other Actinobacteria, <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> <sup>[20]</sup>
Lung cancer	Phylum	Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria, Saccharibacteria <sup>[22-23]</sup>	Verrucomicrobia (tissue) <sup>[27]</sup>
	Genus	<i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Porphyromonas</i> <sup>[22-23]</sup> , <i>Bradyrhizobium japonicum</i> , <i>Acidovorax</i> <sup>[24]</sup> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Pseudoramibacter</i> , <i>Acinetobacter</i> etc. <sup>↑</sup> <sup>[25]</sup>	<i>Streptococcus</i> <sup>↑</sup> <sup>[20]</sup> , <i>Actinomyces israelii</i> , <i>viscosus</i> , <i>naeslundii</i> ; <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>oralis</i> ; <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Eubacterium lentum</i> , <i>Lactobacillus jensenii</i> <sup>[26]</sup> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Acinetobacter</i> <sup>[27]</sup>

## 1.2 肺癌患者的肠道菌群

健康人群的肠道菌群组成特点已有大量研究, 其以厚壁菌门和拟杆菌门为主, 并由放线菌门与变形菌门等组成<sup>[29]</sup>。健康人群肠道中粪杆菌属 *Faecalibacterium*、链球菌属、双歧杆菌属及韦荣球菌属等丰度较高, 而肺癌患者肠道中厚壁菌门、放线菌门和糖杆菌门 3 个门显著减少, 拟杆菌门、变形菌门等 4 个门显著增加, 并且瘤胃球菌属、肠球菌属 *Enterococcus*、毛螺菌属 *Lachnospira*、拟杆菌属 *Bacteroides*、韦荣球菌属及 *Fusobacter* 属丰度显著升高<sup>[30-32]</sup>, *Escherichia-Shigella*、克鲁沃菌属 *Kluyvera*、粪杆菌属、肠杆菌属 *Enterobacter*、小类杆菌属 *Dialister* 和 *Alistipes* 属丰度显著降低<sup>[32-33]</sup>。研究显示肺肿标 3 项筛查即癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶及细胞角蛋白 19 片段阳性结果的 3 组人群肠道菌群中优势属分别为 121 属、112 属和 112 属, 与健康人肠道的 131 属相比数量减少且优势属不同<sup>[34]</sup>。总体来说, 肺癌患者的肠道菌群在组成上与健康人群相比, F/B 即厚壁菌门与拟杆菌门相对丰度比值减小,  $\alpha$  多样性降低, 且发现益生菌双歧杆菌属等减少, 同时  $\beta$  多样性的结果也存在显著差异<sup>[30-31, 33-34]</sup>。肺癌患者肠道菌群组成在门水平上组成相似但丰度不同,

随着研究的深入有望寻找到在肺癌发生发展中发挥关键作用的肠道菌 (群)。

## 2 肠道与肺部菌群基于肠-肺轴的互作

### 2.1 肠道菌群对肺部健康的影响

肠道菌群失调与多种肺部疾病有关, 有证据显示“健康”或相对平衡的肠道菌群可以抵抗病原菌的感染, 对肺部免疫的有效性至关重要。无菌小鼠在生长发育过程中缺乏肠道菌群, 肺部病原菌清除能力受损, 导致甲流病毒的感染率升高<sup>[35]</sup>。在上述实验中, 考虑到小鼠的肺部也是无菌的<sup>[36]</sup>, 使野生型小鼠口服抗生素后再进行感染, 结果与无菌小鼠的情况相同<sup>[37-38]</sup>。在诱导小鼠感染大肠杆菌性肺炎之前饲喂抗生素, 可分别导致肺炎小鼠血液和肺部菌群丰度增加 15 倍和 3 倍, 死亡率增加 30%<sup>[39]</sup>。临床研究表明青霉素、头孢菌素、大环内酯和喹诺酮类药物的过量使用与人类患肺癌的风险增加有关<sup>[40]</sup>, 且给予危重症患者肠外营养, 其肺部抵抗病原菌的能力下降<sup>[41-42]</sup>。综上我们推测, 无论经过广谱抗生素的治疗, 还是转变食物摄取方式从而切断营养来源, 都会导致肠道菌群大量减少。这使得 T 淋巴细胞 (具抗肿瘤特性) 缺少刺激而减少增殖分化, 进而影响

肺泡巨噬细胞的细菌杀灭活性,同时又为其他病原菌在肠道和肺部定殖提供了空间位点。

肠道菌群的产物可通过肠道淋巴管<sup>[43]</sup>及血液循环到达肺及全身,如高纤维饮食小鼠血液循环中短链脂肪酸水平增加,表现出对肺部过敏性炎症的保护作用(炎症浸润减少),肠道和部分肺部菌群的相对丰度改变<sup>[44]</sup>。在肺部发育阶段若缺乏菌群的适当刺激,将使肺部快速有效的免疫反应失效,导致组织损伤、病原菌定殖甚至癌症的发生发展与死亡率的升高。然而只要单一的菌株、部分菌群或某种细菌产物即可一定程度上扭转局面,提供刺激正常免疫反应所需的促进作用,如小鼠经抗生素治疗后添加内毒素脂多糖进行饲养,将使小鼠更好地应对肺部感染,从而降低死亡率<sup>[38]</sup>。

## 2.2 肺部菌群对肠道健康的影响

与肠道菌群的局部和全身性影响不同,肺部菌群及其产物的影响尚不明确。随着肠-肺轴概念的提出,我们逐渐认识到肠道和肺部菌群之间存在复杂的相互关联<sup>[45]</sup>。通过呼吸进入人体的细菌可同时进入肺部及肠道,每天吸入细支气管的空气同时会向肠道输送约 $10^{11}$ 种细菌<sup>[46]</sup>。研究报告小鼠鼻腔中的不可吸收示踪剂可在胃肠道中被发现<sup>[47]</sup>,而小鼠气管内快速摄入少量内毒素脂多糖即会破坏肺部菌群<sup>[48]</sup>,使某些细菌转移到血液中,并在24 h内干扰肠道菌群,导致细菌总丰度急剧增加。在不同动物模型中的研究均指出,多耐药性金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌引起的肺炎很可能引起肠道损伤<sup>[49-50]</sup>,感染铜绿假单胞菌的肺炎患者肠道上皮细胞的增殖减少并阻断在细胞周期的M期<sup>[51]</sup>。大量研究表明,包括过敏、哮喘、慢性阻塞性肺病和肺囊胞性纤维化在内的肺部疾病患者的肠道菌群均出现失调<sup>[52]</sup>。

总之,以上研究均证实了肠-肺轴的存在,无论活细菌通过呼吸道或肠-肺轴从肠道定殖到肺部,还是破碎细菌的部分及其代谢产物与受其刺

激产生的细胞因子和激素等通过肠-肺轴进入将肠道与肺部相连接的血液循环与淋巴循环,都会影响肺部菌群,不同程度地破坏肺部菌群动态平衡,使肺部的益生菌减少而具促炎性、基因毒性等功能的有害菌增加,导致肺部组织病变或癌变。

## 3 免疫系统在肠-肺轴中的重要作用

### 3.1 易位的肠道菌群及其产物影响肺部的免疫反应

肠道菌群与免疫系统的原位互作已有相当程度的研究,首先癌症-免疫周期的概念体现了肠道菌群在抗癌反应中的重要性<sup>[53]</sup>,肠道菌群可以诱导针对其自身抗原的 $CD4^+$  T细胞的生成<sup>[54]</sup>,从而限制菌群的全身传播<sup>[55]</sup>。其次肠道菌群产物或模式识别受体配体诱导产生的、针对菌群的Th17细胞和记忆Th1细胞可能优先在炎性肿瘤微环境中富集<sup>[56-58]</sup>,也有研究表明肺部菌群通过影响 $\gamma\delta$ T细胞促进肺癌的发展浸润<sup>[59]</sup>。基于上述研究,两个信号假说或可解释菌群对免疫系统的长期影响<sup>[60]</sup>:①存在抗原模仿或交叉反应现象。源自细菌的某些抗原可能与肿瘤抗原非常相似,菌群穿过肠道屏障并刺激T细胞,从而促进了更好的免疫系统反应性和抗肿瘤反应,即免疫监视;②菌群穿过肠道屏障后与模式识别受体相互作用,刺激肠道淋巴系统产生多种细胞因子和干扰素,并会引起促炎性、免疫刺激性或免疫抑制性反应。

同时,肠道菌群和肠道外周受菌群刺激产生的细胞因子也可调节远端器官的免疫反应<sup>[44,61]</sup>。根据“肠道淋巴”理论<sup>[62]</sup>,第一道防御系统未能阻挡的活细菌、细胞壁碎片或死菌的部分蛋白质等随肠道淋巴产生的细胞因子和趋化因子逸出,通过抗原呈递细胞转移到肠相关淋巴组织,经由乳糜池进入淋巴循环,最后到达肺黏膜淋巴结,可能导致树突状细胞和巨噬细胞激活以及前B和T细胞的启动和分化,进而影响肺部的免疫反应。某些代谢产物如短链脂肪酸(丁酸酯等)循环至肺部后,可能通过调节G蛋白偶联受体和组蛋白脱乙

酰基酶以调节肺部免疫系统的功能<sup>[63]</sup>。

### 3.2 肠道菌群刺激产生的免疫细胞及抗体迁移至肺部发挥作用

肺部和肠道虽然在解剖学上是分隔的器官,但它们是称为肠-肺轴的共享粘膜免疫系统的组成部分<sup>[64]</sup>,在肠黏膜下层或肠相关淋巴组织中有大量的巨噬细胞及其他免疫细胞,因此肠道菌群可通过黏膜免疫影响肺部的免疫反应<sup>[65-69]</sup>。健康状态下进入肠道的病原菌刺激肠相关淋巴组织的白细胞介素(前 IL-1 $\beta$ 和前 IL-18)转化为活性炎症因子,并抑制人体产生 IL-10 和其他抗炎分子的先天能力,同时树突状细胞迁移到肠相关淋巴组织并伴随 T 细胞的启动和分化。成熟的记忆 T 细胞 T<sub>EM</sub> 和浆母细胞通过归巢机制<sup>[70]</sup>,迁移至包括肺部支气管上皮在内的黏膜淋巴组织,从而改善依赖于诱导细胞系(Th1、Th2 等)<sup>[71-72]</sup>并针对肺部病原菌的免疫应答<sup>[73]</sup>。

总之,免疫系统在肠-肺轴中发挥着重要作用,淋巴和血液循环系统将肠道(初级免疫应答位点)与肺部免疫应答位点之间联系起来。显然,高丰度且多样性的肠道菌群会产生许多免疫调节信号,健康的肠道菌群微环境可促进肺部免疫系统的发育、成熟,确保有害细菌及损伤细胞的清除,实现肺部的免疫监视;反之肠道菌群失调则会对肺部免疫系统产生负面影响致使免疫耐受并产生免疫逃逸,并造成炎症微环境而使肺局部缺氧,有利于某些有害菌(厌氧及兼性厌氧)的定殖与肺癌细胞的增殖浸润。

## 4 肺部与肠道菌群可作为肺癌早期诊断与治疗的新型靶点

### 4.1 肺部菌群作为肺癌早期诊断与治疗靶点

肺部和肠道菌群与肺癌治疗效果及预后相关,包括影响放疗期间的肺部感染、化疗及免疫疗法的敏感性和不良反应以及基因疗法的实施<sup>[74-75]</sup>,同时化疗和免疫疗法也会影响肺部及肠道菌群<sup>[76]</sup>。

一项研究表明,在对晚期癌症患者使用免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)进行治疗之前、期间或之后不久同时使用抗生素治疗,其疗效降低<sup>[77]</sup>,尽管未分析肺部菌群的变化,但用抗生素与 ICIs 治疗的非小细胞肺癌患者的预后也较差<sup>[78]</sup>。综上,将肠道和肺部菌群作为肺癌早期诊断与治疗的新颖靶点进行靶向干预的方案具有广阔的应用前景。

肺部菌群组成特征还未有定论,但链球菌属、韦荣球菌属和巨球菌属 *Megasphaera* 或为肺癌早期诊断关键标志属<sup>[20-22]</sup>;最新研究结果表明<sup>[79]</sup>,与肺部良性疾病患者相比,肺癌患者 BALF 中 *Capnocytophaga*、*Sediminibacterium* 和 *c:TM7-3* 显著富集。研究表明<sup>[80]</sup>,肺癌远端正常组织中 *Koribacteraceae* 科丰度较高,这与无复发患者增加和无病生存期升高相关,而正常组织中毛螺菌科 *Lachnospiraceae*、粪杆菌属和瘤胃球菌属(瘤胃球菌科 *Ruminococcaceae*)、*Roseburia* 属和 *Ruminococcus* 属(毛螺菌科家族)的丰度较高则患者复发率增加和无病生存期缩短。靶向肺部菌群改善肺癌疗效的方案也已开始,万古霉素(10 mg/mL, 25 min)、新霉素(10 mg/mL, 25 min)和鼠李糖乳杆菌 *L. rhamnosus*、双歧杆菌 *B. bifidum* (以  $10^9$  个/mL 的浓度重悬于含 10% 甘油的 10 mL 生理盐水中)雾化治疗可改善肺部免疫力并防止肺部移植肿瘤发展,从万古霉素和新霉素治疗的肺中分离的细菌进行雾化治疗也减少了肺部移植肿瘤细胞的增殖,并且用益生菌或抗生素进行雾化治疗可提高达卡巴嗪的治疗效果<sup>[81]</sup>。这类治疗方法对于肠道菌群影响较小是其优势之一。

### 4.2 肠道菌群作为肺癌早期诊断与治疗靶点

不同类型、不同分期的肺癌患者的肠道菌群组成不同,因此或可通过肠道菌群中某些种属的变化诊断早期肺癌。双歧杆菌属和粪杆菌属在健康人群肠道菌群中更为丰富,而肺癌患者肠道菌群中芽孢杆菌属 *Bacillus* 丰度更高<sup>[30]</sup>。另外靶向

肠道菌群的治疗策略日益被认为是预防癌症、改善癌症疗效的有效方案,本文总结了抗生素、益生菌、益生元、合生元和后生元等5类靶向肠道菌群的现有方案在肺癌治疗中的应用情况。

第一,抗生素强烈影响菌群组成并能够进一步影响抗癌治疗效果,研究指出使用抗生素对免疫和化学疗法的疗效具有负面影响。与单独使用顺铂治疗相比,万古霉素、氨苄青霉素和新霉素的混合使用会导致肺腺癌小鼠肿瘤负荷增加和存活率降低<sup>[82]</sup>。最近证实,抗生素的使用降低了人类和小鼠中基于程序性死亡受体1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 的免疫疗法的临床效果<sup>[83]</sup>。第二,多数益生菌是产生乳酸的细菌,特别是乳酸杆菌属和双歧杆菌属。与单独使用顺铂治疗相比,同时喂食嗜酸乳杆菌溶液的 Lewis 肺癌异种移植小鼠显示出肿瘤体积的减小以及存活率的增加<sup>[82]</sup>,经抗生素治疗后的小鼠口服 *A. muciniphila* 菌液,可增强抗 PD-1 的疗效<sup>[79]</sup>,黑色素瘤小鼠口服双歧杆菌也改善了其对细胞程序性死亡-配体1 (PD-L1) 治疗的反应,显著抑制了肿瘤的发展<sup>[83]</sup>。第三,益生元是有益于宿主健康的食品成分,其可选择性促进肠道中一种或几种细菌的生长活性<sup>[84-85]</sup>。益生元主要以纤维为代表,抗性淀粉是研究最多的益生元之一,能促进参与丁酸盐生产的细菌生长,业已证明抗性淀粉可延缓胰腺癌异种移植小鼠的肿瘤生长,并且有利于抗炎细菌生长,同时减少促炎细菌<sup>[86]</sup>。第四,“合生元”指具有正面效用的益生菌和益生元的组合,且其中益生元可选择性促进益生菌的生长<sup>[84]</sup>。迄今为止,虽很少研究合生元在支持抗癌治疗中的应用,但研究发现与对照组相比,合生元治疗的受试者肠道中观察到有害菌的减少和益生菌的增加<sup>[87]</sup>。第五,“后生元”为益生菌的可溶性代谢产物,如 SCFAs 等<sup>[88-89]</sup>。在某些情况下,后生元被认为是摄取活菌的有效且安全的替代方法<sup>[90]</sup>。一项结肠癌细胞的体外研究中,植物乳杆菌

*Lactobacillus plantarum* 的上清液增强了5-氟尿嘧啶的细胞毒性,这一点可通过细胞凋亡的增加、癌细胞存活率的降低和干细胞特性的变化来证明<sup>[91]</sup>。

另外,可考虑使用粪菌移植对肺癌进行治疗,这种治疗方式近来受到广泛关注,研究发现使用西式快餐饮食喂养小鼠的粪便胃管饲喂对照组小鼠(隔日3次,每次0.05 g),对照组小鼠后代的患癌风险提高<sup>[92]</sup>。可特别地考虑筛选肺部菌群中精确靶向肿瘤的细菌并通过基因编辑对其进行改造,包括减少其对宿主免疫系统的毒力、增强肿瘤靶向、特定的药物表达策略和药物递送(细胞毒性剂、前药转化酶、免疫调节剂、靶向肿瘤基质、基因沉默)等<sup>[93]</sup>,使其成为肿瘤靶向性递送药物的理想载体,目前已有使用单一菌株与抗 PD-1 抗体联合治疗癌症患者的临床试验。综合来看,将靶向肺部与肠道菌群的方式应用于肺癌的早期诊断与治疗尚处于起步阶段,而通过与化疗等传统治疗方法及各类新兴方案的积极组合试用是未来成功应用于人类肺癌临床治疗的必经之路。

## 5 总结与展望

关于肺部菌群与肠道菌群失调与肺癌发生发展相关性的研究仍处于初步阶段,基于现有结论,对未来的研究方向进行如下展望。

第一,本文系统地回顾了肺癌患者肺部和肠道菌群组成的变化,并尝试寻找特征菌群,肺部普氏菌属、链球菌属、韦荣球菌属及放线菌属等和肠道瘤胃球菌属、肠球菌属、韦荣球菌属、拟杆菌属及肠杆菌属等的改变或许与肺癌的发生发展相关。目前关于肺癌患者肺部菌群的研究仍存在取样方法多样且临床样本数量不足的问题,在未来的研究中通过进一步增加样本量以及改进取样方法,如使用肺癌组织及肺癌部位的组织液等,通过16S rRNA 菌群多样性分析及宏基因组学分析,深入研究并详细阐明早期肺癌患者的肺部及



肠道菌群的组成特点,并结合培养组学等优化培养技术的手段寻找关键的致癌菌(群)及其功能基因,为肺癌的早期诊断和治疗提供新的靶点。

第二,本文基于当前的研究,探讨了肺部及肠道菌群潜在的互作机制,除易位的细菌自身携带可被识别的抗原决定簇外,其代谢产物通过血液及淋巴系统循环至肺部从而发挥作用。未来的研究中,可使用代谢组学分析肺癌患者与非肺癌人群血液及肺部的代谢产物,寻找差异代谢产物作为肺癌早期诊断的生物标志物。并可通过与16S rRNA及宏基因组结果进行联合分析,寻找特定菌的致癌或抑癌代谢产物。

第三,基于目前的研究,特别强调了肠-肺轴中免疫系统的重要作用,肺部与肠道菌群的失调和代谢产物的改变会影响肺部免疫应答。因此,在未来对于肠-肺轴的研究中,应进一步增加对免疫系统的关注。利用代谢组学及蛋白组学的方法,分析肺癌患者血液及肺癌部位与健康人群差异的免疫及细胞因子等,进一步阐明免疫系统发挥的作用,包括病原菌及损伤细胞的清除等正面作用,以及形成炎性微环境而促进病原菌的定殖及癌细胞增殖侵袭等负面作用,完善肺癌患者肺部与肠道菌群失调诱发肺癌发生发展机制的研究。

第四,肺部组织细胞的DNA受到持续损伤最终导致癌变,因此在未来可结合逐渐积累起来的肺癌组织转录组学研究,并补充健康人群肺部组织的转录组学数据,分析肺癌组织细胞的癌变基因。通过与16S rRNA测序及宏基因组学、代谢及蛋白组学进行多组学的联合分析,并结合传统微生物分离、分子生物学及细胞实验等手段进行体内及体外验证,有助于更快更精准地挖掘菌群失调致癌的分子通路。

第五,因为癌症的异质性(在分子和组织学水平上)使得其很难用单一抗癌药治疗,因此癌症治疗可能需要各类方法的组合。未来可通过更

多的动物及临床试验,组合使用以肠道及肺部菌群为新颖靶点的定性、定量的靶向肺癌的临床疗法和其他先进的诊断治疗手段如免疫疗法等,寻找能够帮助恢复菌群的失调并增强肺癌治疗效果的组合疗法。

最后,仍需进一步研究以说明肠-肺轴双向互作的全貌,或可通过以上研究方向及方法来正确理解两大菌群失调影响肺癌发生发展的机制,为肺癌的预防及早期诊断提供新的思路。同时需更好地阐明药物、菌群和宿主之间相互作用的复杂网络,从而帮助改善术后效果及减少治疗上的副作用等,为肺癌的治疗铺平一条新道路。

## REFERENCES

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340.
- [4] Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, et al. Gut microbial changes, interactions, and their implications on human lifecycle: an aging perspective. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4178607.
- [5] Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(1): 15-21.
- [6] Brownawell AM, Caers W, Gibson GR, et al. Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. *J Nutr*, 2012, 142(5): 962-974.
- [7] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, 157(1): 121-141.
- [8] Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 26191.
- [9] Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J, Moody



- microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med*, 2016, 14: 58.
- [10] Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, 2016, 65(4): 575-583.
- [11] Wang H, Liu JS, Peng SH, et al. Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40): 6794-6804.
- [12] Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(12): 1869-1876.
- [13] Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(1): 7-18.
- [14] Yan X, Yang M, Liu J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 3111-3122.
- [15] Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10): 1067-1075.
- [16] Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(8): 957-963.
- [17] Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): e47305.
- [18] Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. *PLoS ONE*, 2011, 6(2): e16384.
- [19] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE*, 2010, 5(1): e8578.
- [20] Liu HX, Tao LL, Zhang J, et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 769-778.
- [21] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 372-381.e1-3.
- [22] Lee SH, Sung JY, Yong D, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*, 2016, 102: 89-95.
- [23] Huang D, Su X, Yuan M, et al. The characterization of lung microbiome in lung cancer patients with different clinicopathology. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(9): 2047-2063.
- [24] Jin J, Gan Y, Liu H, et al. Diminishing microbiome richness and distinction in the lower respiratory tract of lung cancer patients: a multiple comparative study design with independent validation. *Lung Cancer*, 2019, 136: 129-135.
- [25] 张鑫. 肺癌患者呼吸道菌群结构及代谢组特征分析与比较研究. 上海: 海军军医大学, 2019. Zhang X. Analysis and comparative study on characteristics of respiratory microbiomes structure and metabolome in patients with lung cancer. Shanghai: The Second Military Medical University, 2019 (in Chinese).
- [26] Rybojad P, Los R, Sawicki M, et al. Anaerobic bacteria colonizing the lower airways in lung cancer patients. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(2): 263-266.
- [27] Liu Y, O'Brien JL, Ajami NJ, et al. Lung tissue microbial profile in lung cancer is distinct from emphysema. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(9): 1775-1787.
- [28] Yu GQ, Gail MH, Consonni D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 163.
- [29] D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(pt a): 97-102.
- [30] Zheng Y, Fang Z, Xue Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 1030-1042.
- [31] Zhang WQ, Zhao SK, Luo JW, et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung

- cancer. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3171-3185.
- [32] Zhuang H, Cheng L, Wang Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 112.
- [33] 王振宇, 钱祥, 张爱琴. 基于肺与大肠相表里理论探讨肺腺癌患者肠道菌群多样性. *浙江中医杂志*, 2019, 54(10): 710-711.  
Wang ZY, Qian X, Zhang AQ. Diversity of intestinal flora in patients with lung cancer based on the theory of exterior-interior phase of lung and large intestine. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2019, 54(10): 710-711 (in Chinese).
- [34] Liu F, Li J, Guan Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2381-2392.
- [35] Fagundes CT, Amaral FA, Vieira AT, et al. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1411-1420.
- [36] Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e113466.
- [37] Tsay TB, Yang MC, Chen PH, et al. Gut flora enhance bacterial clearance in lung through toll-like receptors 4. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 68.
- [38] Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *PNAS*, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [39] Chen LW, Chen PH, Hsu CM. Commensal microflora contribute to host defense against *Escherichia coli* pneumonia through Toll-like receptors. *Shock*, 2011, 36(1): 67-75.
- [40] Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation — another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2655-2664.
- [41] Alkhawaja S, Martin C, Butler RJ, et al. Postpyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Enferm Intensiva*, 2020, 31(2): 96-98.
- [42] Desai SV, McClave SA, Rice TW. Nutrition in the ICU: an evidence-based approach. *Chest*, 2014, 145(5): 1148-1157.
- [43] Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg*, 1998, 228(4): 518-527.
- [44] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166.
- [45] Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2147.
- [46] Clancy RL, Dunkley M. Acute exacerbations in COPD and their control with oral immunization with non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol*, 2011, 2: 7.
- [47] Southam DS, Dolovich M, O'Byrne PM, et al. Distribution of intranasal instillations in mice: effects of volume, time, body position, and anesthesia. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282(4): L833-L839.
- [48] Sze MA, Tsuruta M, Yang SW, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS ONE*, 2014, 9(10): e111228.
- [49] Lobo SM, Orrico SRP, Queiroz MM, et al. Pneumonia-induced sepsis and gut injury: effects of a poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor. *J Surg Res*, 2005, 129(2): 292-297.
- [50] Perrone EE, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Shock*, 2012, 38(1): 68-75.
- [51] Coopersmith CM, Stromberg PE, Davis CG, et al. Sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia decreases intestinal proliferation and induces gut epithelial cell cycle arrest. *Crit Care Med*, 2003, 31(6): 1630-1637.
- [52] He Y, Wen Q, Yao F, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43(1): 81-95.
- [53] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.

- [54] Hand TW, Dos Santos LM, Bouladoux N, et al. Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses. *Science*, 2012, 337(6101): 1553-1556.
- [55] Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science*, 2009, 325(5940): 617-620.
- [56] Viaud S, Daillère R, Boneca IG, et al. Gut microbiome and anticancer immune response: really hot shit! *Cell Death Differ*, 2015, 22(2): 199-214.
- [57] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 2013, 342(6161): 967-970.
- [58] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976.
- [59] Jin CC, Lagoudas GK, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via  $\gamma\delta$  T cells. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013.e16.
- [60] Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, et al. Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell*, 2016, 165(2): 276-287.
- [61] Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 2): S150-S156.
- [62] Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1085.
- [63] Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 676-684.
- [64] Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- [65] Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol*, 1987, 7(4): 265-276.
- [66] McGhee JR, Fujihashi K. Inside the mucosal immune system. *PLoS Biol*, 2012, 10(9): e1001397.
- [67] Hauptmann M, Schaible UE. Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Lett*, 2016, 590(21): 3721-3738.
- [68] Date Y, Ebisawa M, Fukuda S, et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int Immunol*, 2017, 29(10): 471-478.
- [69] Ipci K, Altıntoprak N, Muluk NB, et al. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*, 2017, 274(2): 617-626.
- [70] Ye XY, Liu SX, Hu M, et al. CCR5 expression in inflammatory bowel disease and its correlation with inflammatory cells and  $\beta$ -arrestin2 expression. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(5): 551-557.
- [71] Huffnagle GB. The microbiota and allergies/asthma. *PLoS Pathog*, 2010, 6(5): e1000549.
- [72] Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med*, 2002, 8(6): 567-573.
- [73] Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*, 2010, 16(2): 228-231.
- [74] 闫珺, 刘琼英, 刘松江. 肠道菌群参与癌症的治疗. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(16): 2891-2894.  
Yan J, Liu QY, Liu SJ. Intestinal microflora in cancer treatment. *J Mod Oncol*, 2020, 28(16): 2891-2894 (in Chinese).
- [75] 周弄洁, 锁娇娇, 朱江. 人体菌群与肺癌的治疗相关性. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 464-469.  
Zhou HJ, Suo JJ, Zhu J. Therapeutic relevance of human microbiota and lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(7): 464-469 (in Chinese).
- [76] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome*, 2018, 6(1): 92.
- [77] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [78] 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. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1437-1444.
- [79] Cheng C, Wang Z, Wang J, et al. Characterization of the lung microbiome and exploration of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(3): 693-704.
- [80] Peters BA, Hayes RB, Goparaju C, et al. The microbiome in lung cancer tissue and recurrence-free survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(4): 731-740.
- [81] Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: a strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. *Cell Rep*, 2018, 24(13): 3528-3538.
- [82] Gui QF, Lu HF, Zhang CX, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5642-5651.
- [83] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [84] Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(12): 7577-7587.
- [85] Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*, 2004, 17(2): 259-275.
- [86] Panebianco C, Adamberg K, Adamberg S, et al. Engineered resistant-starch (ERS) diet shapes colon microbiota profile in parallel with the retardation of tumor growth in *in vitro* and *in vivo* pancreatic cancer models. *Nutrients*, 2017, 9(4): 331.
- [87] Motoori M, Yano M, Miyata H, et al. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 93-99.
- [88] Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ps1.
- [89] Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 11-25.
- [90] Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes*, 2013, 4(1): 101-107.
- [91] An J, Ha EM. Combination therapy of *Lactobacillus plantarum* supernatant and 5-fluorouracil increases chemosensitivity in colorectal cancer cells. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26(8): 1490-1503.
- [92] Poutahidis T, Varian BJ, Levkovich T, et al. Dietary microbes modulate transgenerational cancer risk. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1197-1204.
- [93] Duong MT, Qin Y, You SH, et al. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12): 1-15.

(本文责编 陈宏宇)