



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.005>

· 综述与讲座 ·

肠道微生态与免疫检查点抑制剂的临床应用管理

王钧 王强 郭智

【摘要】 肠道微生物群、免疫系统和恶性肿瘤治疗间的相互影响日益被临床重视,免疫系统在恶性肿瘤的防治中至关重要,肠道微生物群参与宿主免疫应答并调节肿瘤免疫多个环节,包括抗原呈递、T 细胞启动和激活等。免疫检查点抑制剂 (ICI) 可激活肿瘤特异性免疫反应,ICI 单药或联合治疗已成为多种肿瘤的重要治疗手段。ICI 相关的独特不良反应免疫相关不良反应 (irAE) 与 T 细胞活化作用机制有关,ICI 不良反应相关管理涉及个体患者长期、多学科协调观察。通过对肠道微生物群的认识促进临床治疗个体化,尝试通过调节肠道微生态在 ICI 患者管理中发挥作用,包括在 ICI 患者中减少使用广谱抗生素影响肠道微生物群,避免产生 ICI 功效负调控;在 ICI 原发及继发耐药患者中,移植正常肠道微生物作为一种抗原来源,通过交叉抗原模拟激发免疫细胞对肿瘤反应等。

【关键词】 肠道微生态; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应

【中图分类号】 R730.51 **【文献标识码】** A

随着基因组学和代谢组学的技术进步,利用下一代测序技术 (NGS) 可检测肠道微生物的分类和功能属性,通过综合方式研究整个微生物组^[1]。肠道微生物群可通过调节宿主免疫系统和肿瘤微环境 (TME) 来影响肿瘤免疫,基于肠道菌群与免疫治疗相关性挖掘微生物信息,开发可行的微生物干预方法^[2-5],有望优化免疫检查点抑制剂 (ICI) 不良反应尤其是肠道并发症的管理,通过对异常生态系统的监测减少 ICI 的不良反应,避免 ICI 疗效减低,也可通过微生态指标的监测对 ICI 的疗效进行早期判断,还能够通过粪菌移植 (FMT)^[6]、益生菌^[7]等改善 ICI 疗效,通过移植正常肠道微生物作为调节抗原激活内源性 T 细胞,把冷肿瘤变成热肿瘤,进而使用 ICI 靶向肿瘤细胞。此外在 ICI 治疗中,抗生素的合理用药、针对 ICI 原发和继发耐药及不良反应的早期预警也是临床 ICI 应用管理中关注的热点问题。基于构建肠道微生物群 (抗原) 与肿瘤抗原相似的“抗原模拟”策略可刺激体内细胞毒

性 T 淋巴细胞 (CTL), 增强 ICI 抗肿瘤治疗效果。

一、肠道微生态与机体免疫

1. 肠道微生态的组成及功能

随着科技的进步,人体肠道微生物组数量和分类在持续修正。这些微生物主要是细菌,还包括古生菌、真菌、病毒和蠕虫等,多数存在于远端肠道。目前已知肠道微生物群可影响宿主免疫功能、提供必需维生素合成、影响宿主细胞增殖和血管形成、调节神经信号传导及肠道内分泌功能等,肠道菌群失衡会导致炎症性肠病,与风湿病、肥胖、糖尿病、特应性过敏等有关^[8-9]。目前大多数关于微生物组的研究文献均集中于细菌或细菌组,已明确肠道细菌基因由数百万个碱基对组成,称为 16S 核糖体 RNA 多态性区域。目前 NGS 即基于 16S DNA 的定量鉴定进行细菌类型特征序列测定,如以粪便中肠杆菌的 DNA 为模板设计用于扩增部分 16S 区域的引物扩增基因。尽管细菌在微生物群落中占主导地位,但病毒、古生菌和真菌也可能在维持肠道稳态方面发挥作用,只是由于病毒和真菌生物群落丰度较低及缺乏特征性识别和分类优化工具,精选参考数据库相对研究较少。

肠道病毒组主要包括 DNA 或 RNA 噬菌体,真菌主要包括曲霉属、念珠菌属、镰刀菌属、青霉菌属和酵母菌属,肠道古生菌主要是产甲烷菌及嗜盐 (嗜盐微

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (81573239); 吴阶平医学基金资助项目 (32067502020-10-17)

作者单位:518036, 深圳,香港大学深圳医院血液科 (王钧); 武汉科技大学医学院 武汉科技大学感染免疫与肿瘤微环境研究所 (王强、郭智); 国家感染性疾病临床医学研究中心 深圳市第三人民医院 南方科技大学第二附属医院血液内科 (郭智)

通讯作者:郭智, E-mail: guozhi77@126.com

生物)古生菌,蠕虫物种从宿主-寄生虫相互作用进行免疫调节。另外,一些传染性非共生 DNA 和 RNA 病毒(如人乳头瘤病毒、人类疱疹病毒 8、EB 病毒、巨细胞病毒、丙型肝炎病毒和人嗜 T 淋巴细胞病毒)均有致癌性。因此,人体微生物组被认为是人体第二基因组,我们对肠道微生物生态的认知才刚刚起步^[10]。

2. 肠道微生物生态与免疫系统及肿瘤发生的影响

肠道微生物组在免疫治疗中的作用受到越来越多关注。细菌、病毒和真菌通过巨噬细胞激活固有免疫系统,进而通过 T 细胞[如辅助性 T 细胞(Th)1、Th17 和调节性 T 细胞(Treg 细胞)]来激活适应性免疫系统。需要注意的是肠道中性菌即条件致病菌,如肠杆菌。肠道微生物生态平衡时它们是无害的,但在某些条件下具有攻击性。有害细菌即肠道病原体,主要包括霍乱弧菌、沙门氏菌、志贺氏菌、变形杆菌和致病性大肠杆菌。如果人体肠道内有害细菌过多,免疫系统就会被削弱,甚至会产生致癌物等有害物质^[11]。

肠道菌群在人体环境中起着重要作用,能刺激机体淋巴组织增生并产生大量淋巴细胞,从而促进全身免疫系统和黏膜免疫系统正常发育及逐渐成熟。肠道菌群失衡可促进多种恶性肿瘤的发展,如胃肠道恶性肿瘤。与其他内脏和黏膜组织相比,肠道在集体稳态下持续暴露于饮食和肠道微生物群[外来抗原(Ag)],将有或无膳食 Ag 和肠道微生物群条件下饲养的小鼠进行对比,发现微生物抗原可深刻影响肠道 CD4⁺T 细胞,尤其是肠道 Treg 细胞。广泛的微生物物种能够诱导肠道 Foxp3⁺Treg(pTreg)细胞和 Th17 细胞。由微生物群和肿瘤新抗原介导的特异性 T 细胞具有多样性、高表达的 T 细胞受体(TCR),是宿主抵御众多病原体及控制肿瘤生长的关键因素,肠道微生物群诱导 CD4⁺T 细胞分化为各种 Th 亚群,如肠外周 pTreg 和 Th17 细胞,由肠道微生物群产生的 Treg 细胞可防止来自饮食和肠道微生物的免疫反应,如天然淋巴细胞(ILC)可通过调节 IL-7 的可用性来调节组织驻留 T 细胞的维持,尤其是组织驻留记忆 CD8⁺T 细胞。产短链脂肪酸(SCFAs)的微生物可增强针对病毒的特异性长记忆 CD8⁺T 细胞。这些局部 CD8⁺T 细胞是靶向细胞内病原体和肿瘤细胞的基础。此外,肠道中的 CD8⁺T 细胞,尤其是肠上皮内淋巴细胞(IEL)可通过响应肠道微生物群产生抗菌因子和组织修复因子,有助于组织稳态和上皮修复^[12]。这些效应 T 细胞中,Th17 具有促炎作用并有抗肿瘤功能,而 IL-10 介导的 Treg 细胞具有抗炎作用并导致效应 T 细胞的抑制,CD8⁺T 细胞产生的干扰素- γ (IFN- γ)具有抗肿瘤作用。除了细胞免疫系统,肠道上皮 Peyer 斑被认为是一个组织良好

的生发中心,其由不同的 B 细胞库组成,分泌的 IgA 抗体是体液免疫的关键部分^[13]。

3. TME 内的相互作用

TME 对免疫应答的负向调节会促进肿瘤进展,肿瘤能够表达特异性免疫检查点并利用此机制逃避 T 细胞攻击,特别是 T 细胞受体程序性死亡受体 1(PD-1)、PD-配体 1(PD-L1)和 PD-L2,这些配体通过 PD-1 与 T 细胞结合来阻止其激活。此外,肿瘤通过改变主要组织相容性复合体(MHC)-I 的表达来对抗免疫应答,从而限制交叉反应性肿瘤相关抗原(TAA)表现为 CTL。通过细胞因子和生长因子积累产生的慢性炎症状态促进免疫抑制细胞募集和诱导,如 Treg 细胞、髓源性抑制细胞(MDSC)和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。肿瘤来源的免疫调节介质,如 IL-6、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 、血管内皮生长因子(VEGF)和粒细胞-单核细胞-集落刺激因子(GM-CSF)及前列腺素 E2 导致代谢失调和组织缺氧,有助于单核细胞和巨噬细胞向 TAM 极化。TAM 分泌蛋白酶和细胞因子,如表皮生长因子(EGF)或 VEGF,可进一步促进黑色素瘤细胞的上皮-间充质转化,从而有利于癌细胞侵袭、转移和新生血管生成。总之,TME 构成了一个免疫调节环境,其损害活化免疫细胞(包括 T 效应细胞)的浸润,T 效应细胞可能在血管边界发挥抗肿瘤活性作用^[14]。

二、免疫疗法及 ICI

1. 免疫检查点及免疫疗法

免疫系统在肿瘤防治中至关重要,致癌因素导致基因突变形成肿瘤,但肿瘤的持续进展取决于其逃避宿主免疫监视的能力。免疫检查点的生理作用是限制免疫应答,通过“关闭”CTL 实现自我耐受、避免自我攻击,但这也导致肿瘤细胞逃逸于 T 细胞的攻击。癌细胞通过免疫检查点途径直接抑制 CD8⁺CTL 来逃避免疫,如 PD-1 和 CTL 活化抗原 4(CTLA-4)。免疫疗法是加强或诱导免疫系统的治疗技术,分为主动非特异性、主动特异性和被动方式[如给予肿瘤抗原、DNA 或 RNA 疫苗、树突细胞疫苗、抗肿瘤抗原受体、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、溶瘤病毒抗体等]。免疫疗法是针对免疫细胞(T 细胞)和(或)癌细胞上的免疫检查点的抗体激活肿瘤特异性免疫反应起作用^[15-17]。

2. ICI 及不良反应

随着伊匹利单抗成为首个商品化 ICI,至今 ICI 的适应证已扩大到黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤和其他实体肿瘤,如非小细胞肺癌、结肠癌和肾细胞癌等。ICI 可单药或与化疗及其他 ICI(双重免疫检查点阻断)联合使用,促进 T 细胞活化并靶向肿瘤细胞,目前研究最

广泛的是 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1。ICI 单药及联合治疗已成为许多不同类型肿瘤的标准治疗方案。与 ICI 相关的独特不良反应称为免疫相关不良反应(irAE), 其与 T 细胞活化作用机制有关。几乎所有器官系统都可能受到 irAE 的影响, 包括皮肤、胃肠道、肺脏、内分泌和心血管系统。不良反应从轻微到危及生命, 其发生时间可能延迟数周, 不易管理。轻度 irAE 对症治疗即可, II ~ IV 级的 irAE 需评估是否停止治疗并应用 ICI 治疗。irAE 患者管理涉及个体患者长期目标的多学科观察协调, 在使用 ICI 前临床医生必须了解与免疫疗法相关的独特且可能致命的毒理学特征, 确保及时诊断管理^[18]。

所有因疑似发生 irAE 的患者应由具有 irAE 专业知识的肿瘤学专科医生进行评估。肿瘤科医生与各亚专科医生协调会诊, 这些专科医生包括但不限于免疫检验学、心脏病学、皮肤病学、内分泌学、胃肠病学、血液学、肾脏病学、神经病学、眼科、呼吸病学、风湿病学及 ICU 团队的专家。I ~ II 级 irAE 患者可继续使用 ICI 治疗, 也可短暂中断治疗和监测。重度 irAE 患者(III ~ IV 级)应停用 ICI。任何重新开始 ICI 的决定都应在患者与其医生团队讨论后作出, 并考虑其器官特异性毒性、疾病复发可能性、预后和潜在的替代疗法。

三、肠道微生态与 ICI 的交叉管理

1. ICI 不良反应管理

一项 Meta 分析结果显示, 约 10% ~ 30% 的受试者出现 ≥ III 级 irAE, 包括 14% 使用 PD-1 单药的患者、34% 使用 CTLA-4 单药治疗的患者及 55% ICI 联合治疗的患者均可能出现严重的不良反应, 需使用高剂量 ICI 并住院治疗。此外 irAE 发展的分子机制仍不明确, 也缺乏针对性预测的标志物来早期识别可能发生 ICI 不良反应风险的个体。随着 ICI 治疗成为肿瘤治疗的核心支柱, irAE 的发病率将随着 ICI 的使用而显著增加^[19-21]。

2. 抗生素治疗对肿瘤免疫治疗期间 ICI 的负调节

流行病学研究揭示抗生素对免疫治疗的有害影响, 抗生素治疗可引起肠道微生物群紊乱, 可能降低相关 ICI 获益。临床试验和临床常规治疗结果均显示 ICI 治疗后接受抗生素治疗患者总生存率和治疗反应率均有降低, 抗生素应用可能与肠道微生物群受损有关, 进而影响免疫细胞的发育和功能。在抗生素抑制肠道益生菌后, Th1/Th2 细胞和 Treg 细胞的数量和性能发生了变化, 抗菌肽表达水平降低, IgA 分泌减少, IFN- γ 表达水平下调, 机体更易受感染。抗生素对肠道微生物群影响也可能干扰 ICI 的功效, 但目前评估

微生物群、抗生素和 ICI 之间关系的研究多为回顾性, 建议在评估后不用或仅选用窄谱抗生素^[22-23]。

3. 肿瘤对 ICI 的耐药与肠道微生态

肿瘤对 ICI 的耐药分为原发性和继发性。原发性耐药是指肿瘤细胞通过改变与 DNA 损伤反应、细胞信号通路或免疫识别相关过程来获得对 ICI 的耐药性, 机制包括以下方面: (1) 肿瘤新抗原的呈递或表观遗传学上改变, 影响免疫反应激活和效应 T 细胞募集; (2) 肿瘤 MHC II/I 结构的改变影响抗原呈递; (3) 干扰素(INF)信号通路功能失调导致抗肿瘤 T 细胞效应功能不足。继发性耐药的影响因素包括 TME、年龄等宿主因素、遗传背景、合并症、饮食、抗生素和类固醇的使用、代谢和肠道微生物群等。任何判断及评估耐药、及时调整药物包括联合用药对患者的预后均具有重要价值^[24]。

4. 微生物特异性 T 细胞对自身抗原和新抗原交叉反应用于肿瘤治疗

抗原模拟是肠道微生物群在肿瘤耐药中发挥作用的一个方面, 可以利用给予肿瘤耐药患者移植肠道微生物群并将其作为“肿瘤抗原模拟物”策略诱导机体产生特异性 T 细胞, 在克服肿瘤耐药中发挥作用。肠道微生物群决定了肿瘤患者对 ICI 治疗的反应, 该治疗可重振肿瘤相关 Ag 特异性耗尽的 CD8⁺ T 细胞。对 ICI 治疗有反应的肿瘤患者中肠道微生物群的微生物组成与无反应者不同。此外, 粪便微生物群从应答者转移到荷瘤的无菌(GF)小鼠中可增加抗肿瘤效果, 减少肿瘤负担。从健康个体移植粪便微生物群, 重建患者抗原系统使无应答者对 ICI 治疗有反应, 如某些具有抗肿瘤作用的微生物通过 Toll 样受体(TLR)激活树突状细胞, 并促进 Th1 和 CD8⁺ T 细胞反应, 有助于肿瘤免疫监视和根除。肠道微生物是一种 Ag 来源, 可刺激交叉反应性肿瘤相关 Ag(TAA)特异性 CD8⁺ T 细胞。基于生物信息学和计算分析揭示肠道微生物群中 TAAs 与微生物 Ags 之间的模拟性, 可合理地设计微生物联盟, 由可能通过抗原模拟诱导 TAA 特异性 CD8⁺ T 细胞反应的微生物组成。能否通过肠道微生物群(厚壁菌和拟杆菌门)产生的 TAA 和肿瘤抗原之间的同源性, 即肠道微生物与 Ag 之间的抗原模拟激发 ICI 反应, 是目前科学研究的一个方向^[25-26]。

5. 基于微生态的 ICI 调节

尽管通过益生菌与 FMT 来调节微生物组在一些临床和实验模型中产生了有希望的结果, 但其中大多数并不一致, 且可能无法提供一致的临床益处。如益生菌(单菌株或多菌株)被认为是肠道微生物组成的天然、安全和有益的调节剂, 但其功效取决于菌株和剂

量,且并非所有益生菌都能对抗全部疾病。另外一种方法是 FMT,如从抗 PD-1 应答者中制备粪便样本,其样本中所携的共生菌做为抗原,能诱被移植患者肠道产生有活性的淋巴细胞,然后再通过内窥镜将微生物移植到抗 PD-1 耐药且肠道组成不佳的患者体内。这种方法与已证明有效用于治疗患者难治性/艰难梭菌感染的策略相同。丰富的肠道微生物菌群在 PD-1 免疫治疗和 T 细胞反应中充当免疫佐剂,可能与 PD-1/PD-L1 免疫治疗联系较深。有大量 T 细胞浸润的热肿瘤对肿瘤免疫治疗反应率最高。靶向抑制 Vps34 可将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,从而增强 PD-L1/PD-1 阻断疗法的疗效,基于生物信息学和计算分析揭示肠道微生物群中 TAAs 与微生物 Ags 之间的模拟性,可合理地设计微生物联盟,由可能通过抗原模拟诱导 TAA 特异性 CD8⁺ CTL 反应的微生物组成。通过结合分析肿瘤浸润 T 细胞的 TCR 库及基于 TCR 序列的肽-MHC 特异性预测,进一步改善疗效^[27-30]。

四、总语

肠道微生态对肿瘤的影响取决于微生物群、肿瘤和免疫系统之间的相互作用。人肠道微生物群参与宿主免疫应答并调节肿瘤免疫周期的多个步骤,包括抗原呈递、T 细胞启动和激活。通过结合微生物组和宿主多组学表征的方法(如 16S 核糖体 RNA 基因扩增子测序、微生物组的鸟枪法宏基因组测序和代谢组学表征及宿主的单细胞 RNA 测序)结合临床前模型(无菌小鼠模型),以便改善 ICI 在肿瘤患者治疗中的效果。此外,抗生素的使用现已被证明是影响 ICI 疗效的动态因素,识别微生物群将促进临床治疗个体化(如使用窄谱抗生素或 FMT 等)发展。同时希望 ICI 耐药患者通过调节肠道微生物群的方式激活正常细胞免疫以改善 ICI 的疗效。

参 考 文 献

- [1] Laudadio I, Fulci V, Palone F, et al. Quantitative Assessment of Shotgun Metagenomics and 16S rRNA Amplicon Sequencing in the Study of Human Gut Microbiome[J]. OMICS, 2018, 22(4): 248-254.
- [2] Di Pilato M, Kim EY, Cadilha BL, et al. Targeting the CBM complex causes Treg cells to prime tumours for immune checkpoint therapy[J]. Nature, 2019, 570(7759): 112-116.
- [3] Chandran SS, Klebanoff CA. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance[J]. Immunol Rev, 2019, 290(1): 127-147.
- [4] Cheng T, Xu C, Shao J. Updated immunomodulatory roles of gut flora and microRNAs in inflammatory bowel diseases[J]. Clin Exp Med, 2022, 16: 1-17.
- [5] Hu Y, Li J, Ni F, et al. CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome and therapeutic response is modulated by the gut microbiome in hematologic malignancies[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5313.
- [6] Sevcikova A, Izoldova N, Stevurkova V, et al. The Impact of the Microbiome on Resistance to Cancer Treatment with Chemotherapeutic Agents and Immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 488.

- [7] Samanta S. Potential Impacts of Prebiotics and Probiotics on Cancer Prevention[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(4): 605-628.
- [8] Sittipo P, Shim JW, Lee YK. Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5296.
- [9] Sittipo P, Lobionda S, Lee YK, et al. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases[J]. J Microbiol, 2018, 56(3): 154-162.
- [10] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. Biochem J, 2017, 474(11): 1823-1836.
- [11] Lee N, Kim WU. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(5): e340.
- [12] Konjar Š, Ferreira C, Blankenhau B. Intestinal Barrier Interactions with Specialized CD8 T Cells[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1281.
- [13] Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier[J]. Immunol Rev, 2016, 271(1): 230-245.
- [14] Guardamagna M, Berciano-Guerrero MA, Villaseca-González B, et al. Gut Microbiota and Therapy in Metastatic Melanoma: Focus on MAPK Pathway Inhibition[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11990.
- [15] Huang J, Liu D, Wang Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumor effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. Gut, 2022, 71(4): 734-745.
- [16] He Y, Huang J, Li Q, et al. Gut Microbiota and Tumor Immune Escape: A New Perspective for Improving Tumor Immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5317.
- [17] Najafi S, Majidpoor J, Mortezaee K. The impact of microbiota on PD-1/PD-L1 inhibitor therapy outcomes: A focus on solid tumors[J]. Life Sci, 2022, 310: 121138.
- [18] Wei LY, Xie J, Wang YQ, et al. The efficacy of PD-1 inhibitors in the maintenance treatment of diffuse large B-cell lymphoma: A single-center retrospective analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(2): 525-531.
- [19] Zhang H, Sun L. When human cells meet bacteria: precision medicine for cancers using the microbiota[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(7): 1157-1175.
- [20] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 92.
- [21] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [22] Derosa L, Routy B, Kroemer G, et al. The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting PD-1/PD-L1[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(6): e1434468.
- [23] Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(6): 458-478.
- [24] Kaymak I, Williams KS, Cantor JR, et al. Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment[J]. Cancer Cell, 2021, 39(1): 28-37.
- [25] Lu Y, Yuan X, Wang M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 47.
- [26] Xu H, Cao C, Ren Y, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 949490.
- [27] 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.
- [28] Wang H, Zhou J, Guo X, et al. Use of glucocorticoids in the management of immunotherapy-related adverse effects[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(10): 3047-3052.
- [29] Ting NL, Lau HC, Yu J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes[J]. Gut, 2022, 71(7): 1412-1425.
- [30] Dai Z, Fu J, Peng X, et al. Intestinal Microbiota: The Driving Force behind Advances in Cancer Immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4796.

(收稿日期: 2022-11-24)

(本文编辑: 余晓曼)