



# 肠道菌群重塑癌症免疫治疗 疗效:机制和治疗策略



谢锦东<sup>1</sup>, 刘曼青<sup>2</sup>, 邓鑫霏<sup>1</sup>, 唐宇辉<sup>1</sup>, 郑少全<sup>3</sup>, 欧雪琪<sup>1</sup>, 唐海林<sup>1</sup>, 谢小明<sup>1</sup>, 伍民庆<sup>1</sup>, 邹宇田<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中山大学肿瘤防治中心

<sup>2</sup>中山大学光华口腔医学院附属口腔医院

<sup>3</sup>中山大学附属第一医院

Jindong Xie, Manqing Liu, Xinpei Deng, Yuhui Tang, Shaoquan Zheng, Xueqi Ou, Hailin Tang, Xiaoming Xie, Mingqing Wu, Yutian Zou. 2023. Gut microbiota reshapes cancer immunotherapy efficacy: mechanisms and therapeutic strategies. **iMeta** e156. <https://doi.org/10.1002/imt2.156>



肠道菌群对维持局部和全身免疫稳态至关重要。微生物菌群已经被证明在癌症发展和抗癌免疫中发挥着不同的作用。既往的研究表明，**肠道菌群的多样性和组成与治疗效果的异质性有关**。共生菌群在癌症和抗癌疗法之间有着错综复杂的关系，并在促炎和抗炎功能之间保持平衡。

癌症免疫疗法是一种依赖于刺激宿主免疫的新型抗癌疗法免疫治疗，包括过继细胞疗法(ACT)、肿瘤疫苗、细胞因子、溶瘤病毒治疗和免疫检查点抑制剂(ICI) 治疗，并且已在在多种肿瘤类型中取得临床突破。与化疗、放疗等常规抗肿瘤治疗疗法不同，免疫治疗通过释放和增强宿主抗肿瘤免疫反应，间接延缓肿瘤生长。然而，免疫治疗仅对一小部分患者有效，大多数患者因原发性难治性和肿瘤微环境免疫浸润引起的获得性耐药而失败。此外，免疫相关的不良反应使治疗模式复杂化，阻碍了免疫治疗的发展和临床应用。

有证据表明，肠道菌群及其代谢物可以显著促进免疫相关干预的疗效和/或毒性。特异性菌群谱与免疫治疗应答者以及无应答者之间抗肿瘤免疫治疗的改善或缺陷有关。因此，**调控肠道菌群向“有益”菌群的优势方向发展可能是一种新型的治疗策略，也是一种新的生物标志物**，可以改善和预测接受免疫治疗的癌症患者的临床疗效。

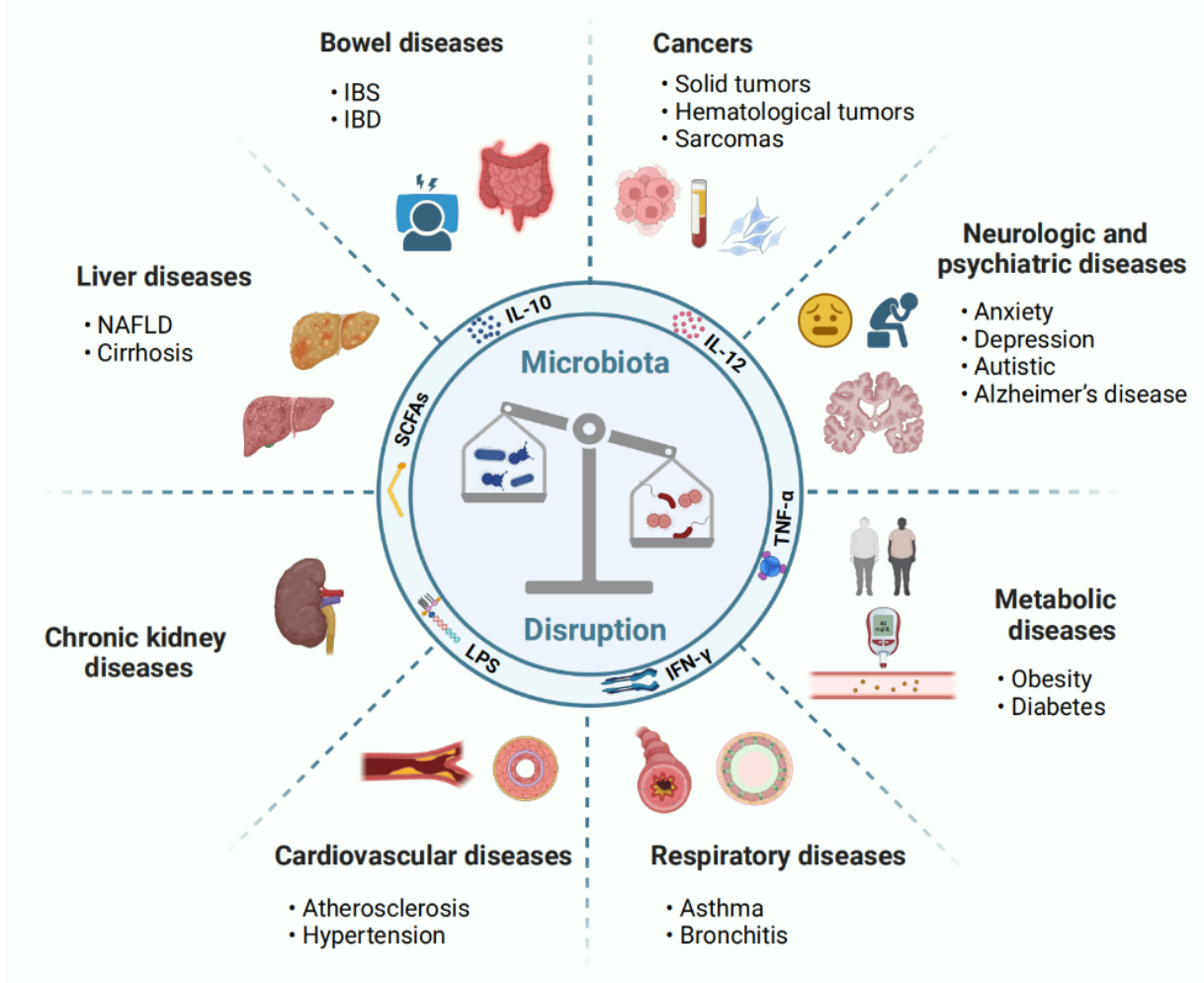


## 1. 癌症-微生物-免疫轴

### 肠道菌群在癌症中的双重作用&免疫调节功能

肠道菌群致癌的机制包括产生有毒代谢产物、诱导炎症环境和抑制抗肿瘤免疫，从而导致肿瘤基因组不稳定、DNA 损伤和免疫逃逸。最近的研究提供了其他潜在的机制，包括调节循环中的激素或通过称为肠-脑轴的相互途径，这进一步解释了肠道菌群如何诱导胃肠道以外的远端器官和系统的疾病发生与进展。

另有研究证实，完整的肠道菌群具有预防癌症的作用。肠道菌群可能通过改变肿瘤内微生物组成和塑造TME来部分延缓肿瘤生长，调节肠道干细胞 (intestinal stem cells, ISCs) 的功能和自我更新，还能通过肿瘤佐剂性和抗原性改善免疫监视。





## 2.肠道菌群对癌症免疫治疗的影响

### 肠道菌群在癌症免疫治疗中的作用

肠道菌群通过免疫细胞所在的肠壁与免疫系统相互作用，通过循环和全身代谢影响肠道免疫以及远端粘膜部位的免疫反应。化疗、放疗和免疫治疗等抗肿瘤治疗可破坏肠道上皮物理屏障的完整性，引起特定微生物群的易位或积聚，从而导致共生微生物群的组成发生改变。

肠道内容物的菌群失调也会影响癌症免疫治疗的临床效果，因为肠道菌群失调和宿主免疫是相互影响的。通常的做法是给接受癌症治疗的患者开具抗生素处方，以预防或减轻机会性感染。除了抗菌作用外，有证据表明，抗生素是导致菌群失调最常见的原因，它通过改变肠道菌群的组成或降低其多样性，从而对基于T细胞的免疫疗法产生不利影响。



## 2.肠道菌群对癌症免疫治疗的影响

### 肠道菌群组成与免疫治疗疗效及毒性的关系

- 肿瘤免疫检查点抑制剂疗法 (ICI)

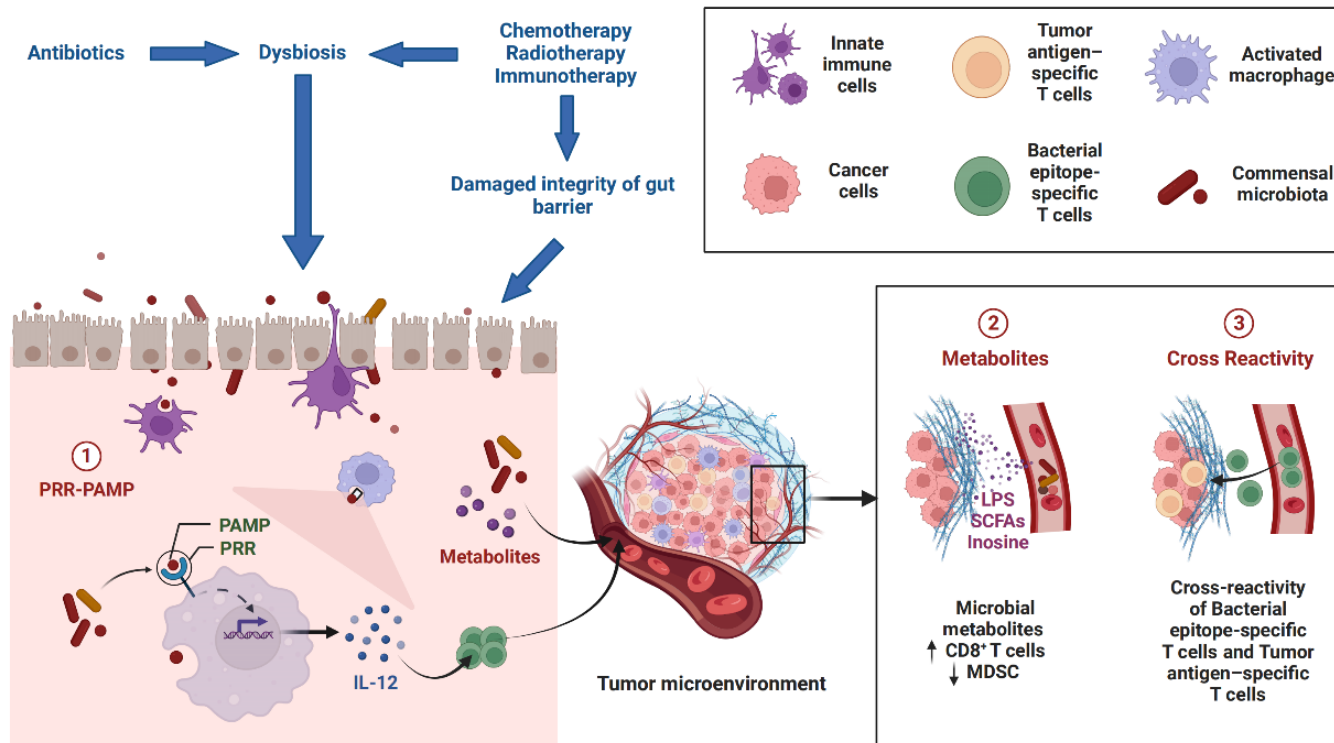
许多临床前和临床研究表明，共生菌群组成的个体差异可能是ICI治疗成功率存在显著差异的原因。粪便细菌组成的多样性或丰富度的降低与较低的应答率和较差的患者生存率相关。除了肠道菌群的多样性外，进一步的研究还发现，肠道菌群生态系统中特定细菌物种或菌株的积累也与免疫治疗疗效提高和抗肿瘤T细胞免疫增强有关。

- 嵌合抗原受体T细胞(CARTs)和异体造血细胞移植(allo-HCT)治疗

ICI治疗在许多实体瘤类型中取得了巨大的成功。然而，对于血液系统恶性肿瘤，靶向CD19和CARTs和allo-HCT治疗已被分别证明是基于T细胞的抗癌疗法的雏形和创新。人们对肠道菌群组成如何影响allo-HCT和CARTs免疫治疗的理解正在不断加深。



## 2. 肠道菌群对癌症免疫治疗的影响



### 肠道菌群在癌症免疫治疗中的有益机制

免疫治疗可以增加肠道上皮的通透性、引起菌群的易位和生态失调。在癌症治疗期间，抗生素用于治疗机会性感染，但也可能导致肠道菌群的破坏。肠道菌群的免疫刺激机制包括模式识别受体（PRR）和病原体相关分子模式（PAMP）的连接，短链脂肪酸（SCFAs）、脂多糖（LPS）和肌苷等菌群代谢物的释放，以及菌群表位特异性T细胞和肿瘤抗原特异性T细胞的交叉反应。



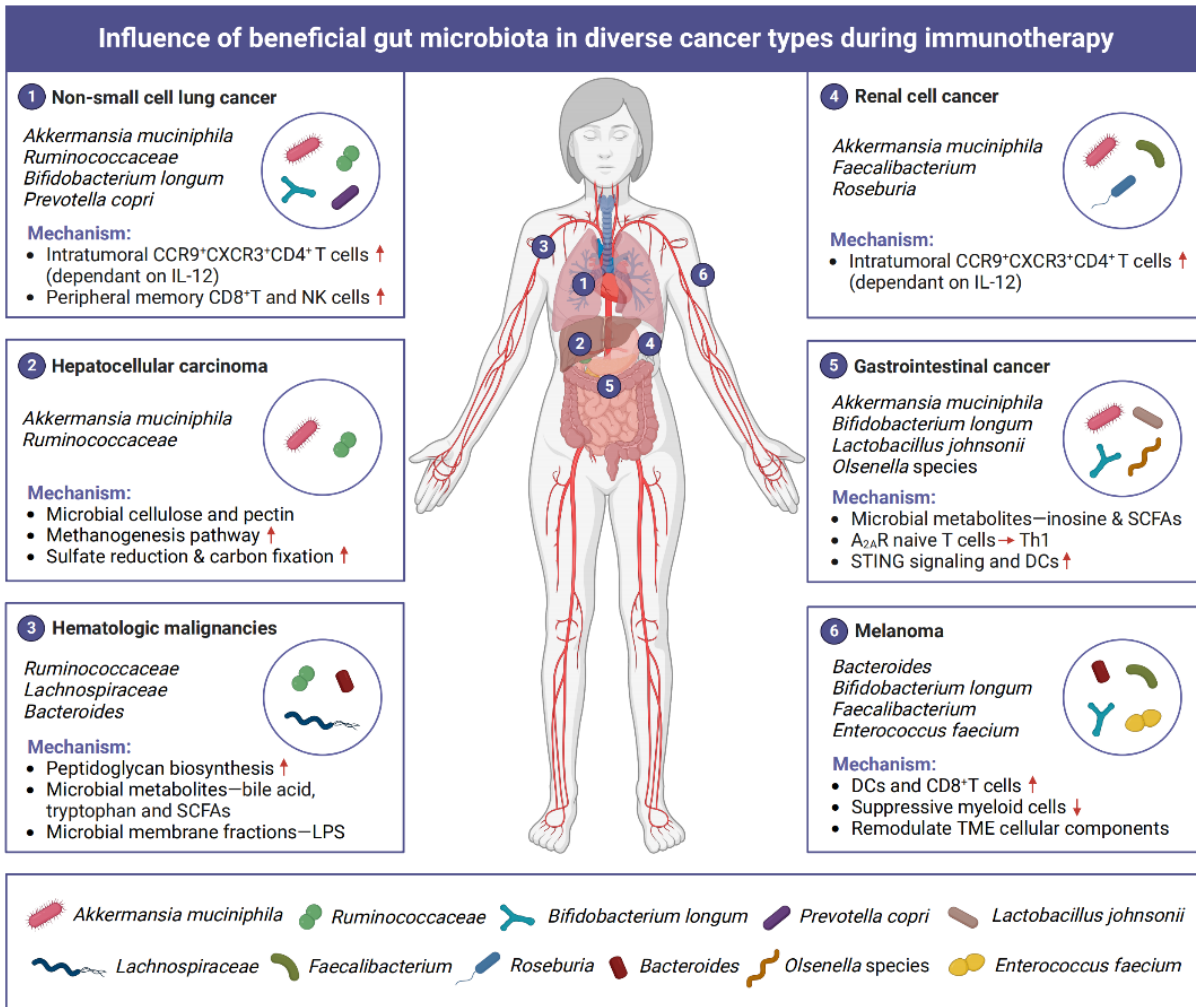
### 3. 肠道菌群的应用：作为新的肿瘤治疗策略和生物标志物

#### 改善癌症免疫治疗的策略

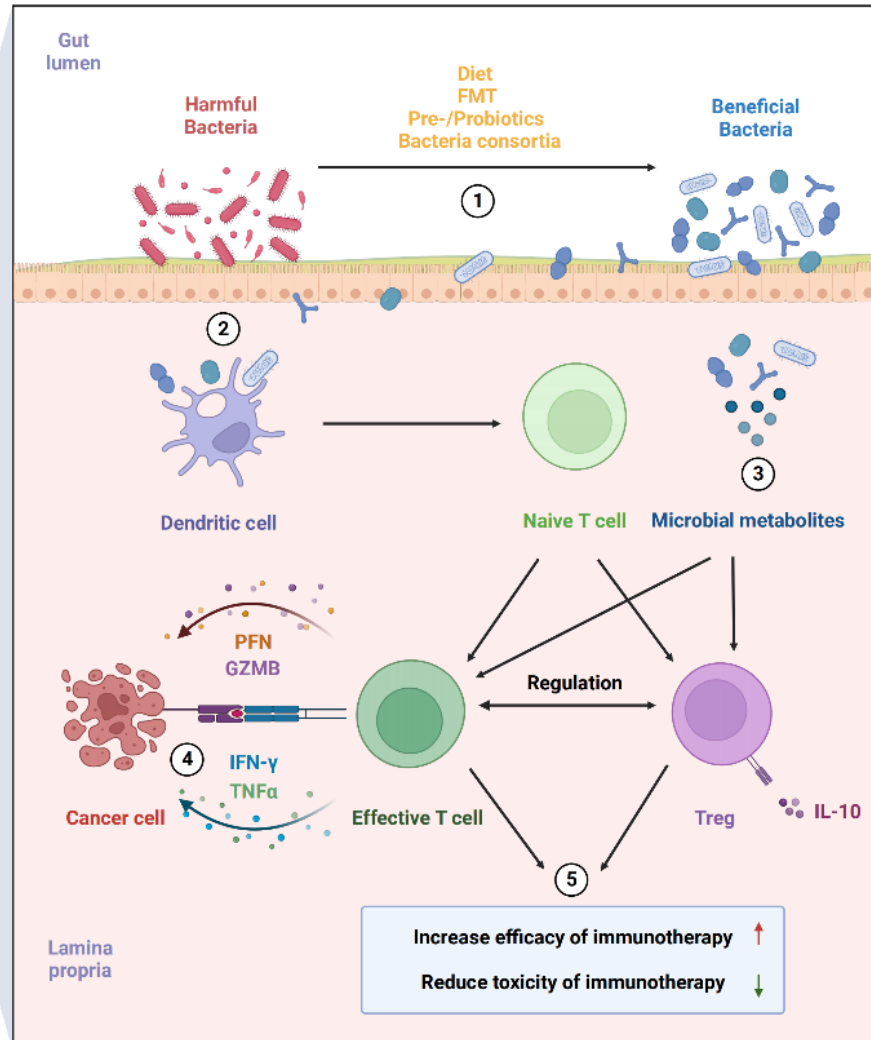
- 饮食干预
- 粪便菌群移植 (FMT) 和特定的共生菌株
- 益生元和益生菌

#### 新的生物标志物预测宿主对免疫治疗的反应

- 基于肠道菌群分析，在ICI治疗的应答者和无应答者之间检测到不同的图谱，这表明利用肠道菌群组成及其代谢物来预测免疫治疗的疗效具有潜力。
- 肠道菌群作为新的生物标志物可以对应答者和无应答者进行分层，并以微创和简便的方式预测免疫相关毒性反应的发生率和严重程度。



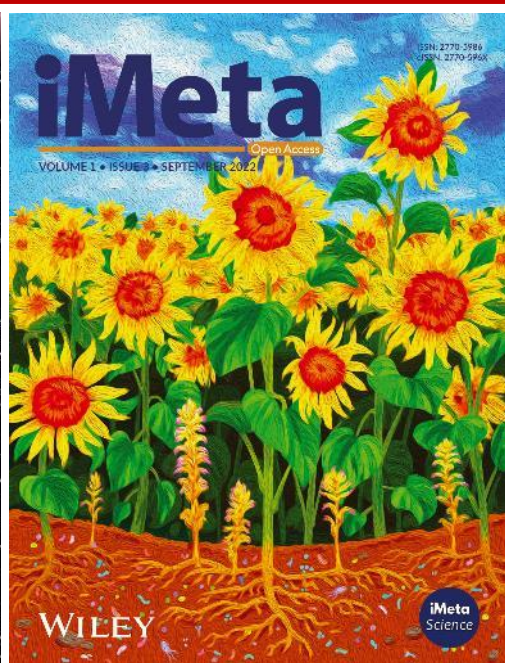
# 总结



## 亮点:

- 肠道菌群被认为是宿主介导的抗癌免疫反应的关键调节因子，抗生素诱导的菌群失调往往导致免疫治疗的耐药和不良的临床结果。
- 我们回顾了各种癌症类型中与免疫治疗应答相关的共生菌群谱，其特点是具有高度多样性和丰富的特定物种，这可能有助于在预测患者对免疫治疗的敏感性。
- 鉴于个体肠道菌群与免疫治疗应答之间的因果关系，我们提出肠道菌群作为未来个体化抗癌方案的治疗靶点和辅助剂，并回顾了目前肠道菌群向“有益菌”方向发展的困境和潜在策略。

Jindong Xie, Manqing Liu, Xinpei Deng, Yuhui Tang, Shaoquan Zheng, Xueqi Ou, Hailin Tang, Xiaoming Xie, Minqing Wu, Yutian Zou. 2023. Gut microbiota reshapes cancer immunotherapy efficacy: mechanisms and therapeutic strategies. *iMeta* e156. <https://doi.org/10.1002/imt2.156>



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)



[iMeta](#)

[宣传片](#)

