

- 13 何泳志,李大文,成俊萍,等. 梗阻性无精子症患者 ICSI 助孕前药物干预效果观察[J]. 山东医药,2018,58(24):92-94.
- 14 Xu F,Zhu H,Zhu W,et al. Human sperm acrosomal status, acrosomal responsiveness, and acrosin are predictive of the outcomes of in vitro fertilization: a prospective cohort study[J]. *Reprod Biol*,2018,18(4):344-354.
- 15 Xu F,Guo G,Zhu W,et al. Human sperm acrosome function assays are predictive of fertilization rate in vitro; a retrospective cohort study and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2018,16(1):81.
- 16 Wisner A,Sachar S,Ghetler Y,et al. Assessment of sperm hyperactivated motility and acrosome reaction can discriminate the use of spermatozoa for conventional in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: preliminary results[J]. *Andrologia*,2014,46(3):313-315.
- 17 宋岳强,沙艳伟,丁露,等. 影响常规 IVF 体外受精的相关因素探讨[J]. 中国妇幼保健,2014,29(22):3619-3622.
- 18 Paul F,Obajimi GO,Kolade CO. Is semen analysis without strict criteria misleading decisions in IVF? A prospective systematic study [J]. *Int J Reprod Biomed(Yazd)*,2018,16(7):459-462.
- 19 冯播,左阳花,仲纪祥,等. 精子顶体完整率对 IVF-ET 胚胎质量及妊娠结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(3):357-359.
- 20 史轶超,沈丽燕,程洪波,等. 精子形态与体外受精胚胎移植临床妊娠结局的关系[J]. 中华男科学杂志,2014,20(8):690-696.
- 21 何冰,成俊萍,潘琪,等. 正常形态精子百分率与常规体外受精-胚胎移植结局的相关性[J]. 中华男科学杂志,2016,22(1):32-36.
- 22 武婧,于晓伟,王轩,等. 精子顶体形态分析在体外受精方式选择中的作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(15):7222-7224.
- 23 李明昭,薛侠,张四林,等. 正常形态精子百分率对单卵患者常规体外受精临床结局的影响[J]. 中华男科学杂志,2016,22(2):143-146.
- 24 李明昭,施文浩,李伟,等. 不同受精方式对 100% 畸形精子症患者临床结局影响的比较[J]. 中华男科学杂志,2015,21(9):819-823.
- 25 张婷,王菁,崔毓桂,等. 辅助生殖技术子代的心血管功能安全性研究进展[J]. 生殖医学杂志,2017,26(2):178-182.
- [收稿日期 2019-03-28][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

陈其桂,李大文. 精子顶体完整性对 IVF-ET 结局影响的研究进展[J]. 中国临床新医学,2020,13(9):945-949.

新进展综述

微生物菌群与抗肿瘤药物疗效相关性的研究进展

雷宇, 吴琼, 梁雪红, 廖柳风(综述), 万瑞融(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20200390); 广西壮族自治区中医药管理局科研课题(编号:GZZC2020232)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院药物临床试验机构(雷宇,吴琼,梁雪红,廖柳风); 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院药学部(万瑞融)

作者简介: 雷宇(1975-),男,大学本科,药理学学士,副主任药师,研究方向:抗肿瘤药物临床试验及临床药学。E-mail:1147112852@qq.com

通讯作者: 万瑞融(1980-),女,免疫学博士,副主任药师,研究方向:肿瘤免疫治疗。E-mail:brenda2014@163.com

[摘要] 抗肿瘤药物耐药是导致肿瘤治疗失败的重要原因,其机制及逆转对策至今仍没有彻底解决。近年来,肿瘤伴生的微生物菌群导致耐药的观念逐步被证实。该文就微生物菌群与化疗药物、免疫治疗药物、靶向药物的疗效相关性及其耐药逆转的研究进展进行综述。

[关键词] 微生物菌群; 抗肿瘤药物; 耐药; 相关性

[中图分类号] R 730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)09-0949-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.09.26

Research progress in the correlation between microbiota and the efficacy of anti-tumor drugs LEI Yu, WU Qiong, LIANG Xue-hong, et al. *Drug Clinical Trial Institution, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*

[Abstract] The resistance of tumor cells to anti-tumor drugs is an important cause of treatment failure, and its mechanisms and reversal strategies have not been completely solved up to now. In recent years, the idea that tumor

associated microbiota leads to drug resistance has been gradually confirmed. In this paper, the research progress on the correlation between microbiota and the efficacy of chemotherapy drugs, immunotherapy drugs and targeted drugs, and the reversal of drug resistance are reviewed.

[Key words] Microbiota; Anti-tumor drugs; Drug resistance; Correlation

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康,我国肿瘤引起的死亡占死因的1/4^[1]。肿瘤耐药是肿瘤治疗中常见且棘手的问题,往往导致治疗失败。虽然人们探索发现了一些肿瘤耐药机制,包括P-糖蛋白高表达^[2]、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)过度表达^[3]、抑制细胞凋亡等^[4,5],但仍未彻底解决肿瘤耐药的问题。近年来,国内外学者开始了细菌与肿瘤关系的研究,越来越多证据表明人体微生物菌群,特别是肠道微生物菌群在抑制肿瘤发生和调控肿瘤治疗效果上发挥着重要作用^[6]。微生物菌群失调可能是肿瘤治疗的结果,也可能是肿瘤治疗反应异质性的原因^[7]。本文就微生物菌群与化疗药物、免疫治疗药物、小分子靶向药物的疗效相关性研究进展进行综述,旨在为肿瘤药物治疗耐药的机制及逆转研究提供参考。

1 细菌对化疗药物疗效的影响

肠道菌群可通过促进药效、清除和损害抗癌效果及降低毒性来调节宿主对化疗药物的响应,与化疗药物、免疫抑制剂的药理作用关系密切。相关机制可用TIMER总结:易位(translocation, T),免疫调节(immunomodulation, I),代谢(metabolism, M),酶降解(enzymolysis, E),多样性降低与生态变化(reduction, R)。肠道菌群将在个体化治疗策略中占重要地位,是改善化疗疗效并降低化疗药物毒性的良好靶标^[8]。

1.1 影响机体对化疗耐受性 化疗对肠道细菌产生细胞毒性作用,从而促进肠道微生态环境失调,这种毒性可直接或通过激活免疫反应来改变肠道微生物菌群的组成^[9,10]。研究^[11]发现,与伊立替康有关的剂量限制性腹泻可归于肠道微生物菌群在局部重新激活药物所致。由于肠道细菌产生的 β -葡萄糖醛酸苷酶参与伊立替康的毒性反应, β -葡萄糖醛酸苷酶可通过将非生物活性代谢物SN-38 G9转化为生物活性代谢物SN-38来重新激活药物毒性,对肠上皮细胞表现出毒性并引起腹泻^[12,13]。Viaud等^[13]发现将环磷酸胺注射到无病原体状态的小鼠中,环磷酸胺会加重肠黏膜损伤,并且促进特异性革兰阳性菌穿过肠上皮细胞。由此可见,肠道微环境的生态失调可能影响正常组织对化疗的耐受性。在预防化疗毒性反应方面,有研究^[14]表明嗜酸乳杆菌与双

歧杆菌冻干菌粉的联用可以降低放疗和顺铂治疗后患者的肠道毒性。

1.2 影响化疗药物的代谢转化 肠道微生物菌群介导的药物转化能够影响很多化学反应,包括药物还原水解作用^[15]、功能团去除、蛋白质水解和脱硝作用等^[16]。Voorde等^[17]首先发现感染猪鼻支原体的肿瘤组织培养物对吉西他滨不敏感。研究^[18]发现 γ 变形菌门细菌可将吉西他滨代谢成为一种无活性的产物,代谢作用依赖于细菌中表达的较长形态的胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDD),利用环丙沙星处理可消除耐药性。扩大调查发现,113例胰腺导管腺癌中,76%患者的肿瘤中存在细菌,且大多数为 γ 变形菌门。研究^[19]使用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的数据库分析了2 674种细菌的数据,发现11.4%细菌携带长链的CDD,98.4%的含长链CDD的细菌属于 γ -变形菌纲,例如大肠杆菌和假单胞菌等。Lehouritis等^[19]用非致病性革兰阴性大肠埃希菌处理后,发现30种化疗药物中的10种(如吉西他滨、克拉屈滨、柔红霉素等)在体外显示出癌细胞杀伤力减弱,而有6种(如氟达拉滨、抗癌前药CB1594等)则显示增加抗癌效果。进一步分析为各种细菌物种/菌株独特的生物转化活性从而直接影响药物代谢作用^[20]。结果显示,一些具有特定结构的肠道细菌可通过影响代谢转化改变化疗药物活性,降低或增加其疗效。

1.3 改变化疗响应的作用 研究^[21]发现,化疗后复发的大肠癌组织中的具核梭杆菌占优,并与患者的临床病理特征相关,通过生物信息学和功能分析发现具核梭杆菌促进针对化疗的大肠癌耐药,其机制是具核梭杆菌靶向TLR4、MyD88先天免疫信号和特定的微小RNA激活自噬通路并改变大肠癌的化疗响应。Bullman等^[22]也发现结肠癌组织样本与梭形杆菌相关,而且原发癌症组织与扩散后转移癌组织均伴有相同的梭形杆菌,而且存在于癌细胞内。研究结果提示,未来可通过检测和靶向具核梭杆菌及相关信号通路,对大肠癌的临床管理产生重要价值,并可能改善大肠癌患者的预后^[9]。同样,健康的肠道菌群也可增加化疗药物活性,比如有助于铂类的治疗活性,促进肿瘤细胞通过产生活性氧介导

抗肿瘤作用的骨髓细胞浸润^[23,24]。

1.4 调节宿主免疫应答的作用 研究发现环磷酰胺导致小鼠小肠菌群组成改变,并促进某些革兰阴性菌向次级淋巴器官转移,刺激宿主产生一群特殊的 pTh17 细胞以及 Th1 记忆细胞的免疫应答,增加环磷酰胺的疗效^[25]。Daillère 等^[26]也发现环磷酰胺的抗癌效果有赖于肠道细菌,其中海氏肠球菌和肠道巴恩斯氏菌对环磷酰胺疗效至关重要,前者从小肠移位至次级淋巴器官并增加瘤内 CD8/Treg 比例,后者富集结肠并促进癌灶中产 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T 细胞的渗透;二菌的特异记忆性 Th1 细胞免疫响应,可预测接受了化学-免疫治疗的进展期肺癌和卵巢癌患者的更长无进展生存期,它们是加强烷基化免疫调节药物效果的“肿瘤微生态制剂”的代表。Daillère 等^[26]发现肠球菌和巴氏嗜肠菌可增强癌症中的环磷酰胺诱导的治疗性免疫调节作用。可见,微生物菌群可通过改变药物代谢转化、调节宿主免疫应答等途径影响化疗药物疗效。未来在人工组合细菌、饮食、营养、粪菌移植、抗生素和益生菌等临床干预下,利用肠道微生物组学分析改善肿瘤预后的个体化精准化方案,将在个体化治疗中占重要地位,是提高化疗效果并降低化疗药物毒性的良好靶标。

2 细菌对免疫治疗药物疗效的影响

免疫治疗通过激活体内的免疫系统来抵抗肿瘤细胞,但免疫治疗效果在不同患者及癌症类型上存在较大差异^[27],学者们一直探究提高免疫治疗效果的方法。肠道菌群对宿主固有免疫与适应性免疫系统的调节,尤其是对肠道的黏膜免疫具有极其重要的作用。而且,不仅可以诱导抗肿瘤免疫应答,还能促进免疫治疗功效。

2.1 提高 T 细胞的响应 免疫检查点抑制剂通过激活大量 T 细胞并控制肿瘤的扩散,但临床治疗中,检查点抑制剂治疗的响应率低。经动物实验证明,响应与多形拟杆菌或脆弱拟杆菌的 T 细胞与抗 CTLA-4 抑制剂疗效有关,经抗生素处理或无菌小鼠体内的肿瘤,并不会对抗 CTLA-4 抑制剂产生响应,但通过填喂脆弱拟杆菌,用脆弱拟杆菌的多糖免疫或移植脆弱拟杆菌特异性 T 细胞,响应均可恢复^[28]。可见,肠道菌群可以改变 T 细胞对免疫治疗的响应。在毒性反应方面,抗 CTLA-4 抑制剂可引起亚临床结肠炎,研究^[29]发现接受抗 CTLA-4 抑制剂治疗的新发免疫介导结肠炎患者中拟杆菌门的丰度明显低于接受抗 CTLA-4 抑制剂治疗的无结肠炎患者,小鼠口服多形拟杆菌和脆弱拟杆菌可恢复抗 CTLA-4 抑

制剂的应答,显著降低免疫介导的结肠炎的发生率,此外,拟杆菌门对抗 CTLA-4 抑制剂相关性结肠炎具有保护作用。

2.2 菌群平衡对免疫治疗的影响 肿瘤免疫治疗的效果受体内微生物菌群的影响,包括菌群组成及相对丰度等。由于不同类型的肿瘤中,体内菌群组成各不相同,对疗效影响也有差异。总体而言,肠道菌群的多样性越高,治疗效果越明显。研究发现,肺癌、肾癌等肿瘤患者嗜粘蛋白-阿克曼氏菌(Akkermansiamuciniphila, Akk)的相对丰度与对免疫治疗的响应显著相关,对不响应患者粪菌移植给无菌小鼠,后者口服 Akk 菌后,能恢复对 PD-1 抑制剂的响应^[30],说明肠道微生物组成可能会对 PD-1 功效产生重大影响。Sivan 等^[31]经 16S rDNA 扩增子测序发现,双歧杆菌和抗肿瘤效应相关,口服双歧杆菌可以增加抗 PD-L1 抗体的疗效,减少肿瘤的生长。补充双歧杆菌能有效控制荷黑色素瘤小鼠体内肿瘤生长,增强抗 PD-L1 药物的抗肿瘤作用。Matson 等^[32]也发现双歧杆菌家族成员参与的免疫反应明显改善了抗 PD-L1 单抗在小鼠模型中的效果。Gopalakrishnan 等^[33]通过免疫分析发现,具有良好肠道微生物菌群的患者和接受粪菌移植的无菌小鼠一样,抗 PD-1 单抗的全身抗肿瘤作用更好。另外,也有研究^[28]将黑色素瘤患者的粪菌移植给小鼠,证明抗 CTLA-4 抑制剂促进有抗肿瘤特性的脆弱拟杆菌生长,说明免疫治疗也可能影响肠道菌群结构。可见,肠道微生物菌群可以解释免疫检查点抑制剂在临床反应中呈现异质性的原因^[31]。通过进一步了解肠道菌群和免疫治疗的关系,可能找到提升免疫治疗疗效的新思路和方法,比如保持肠道菌群平衡,益生菌、粪菌移植的临床应用等。

2.3 抗生素暴露对免疫治疗的影响 抗生素可以破坏肠道内微生态平衡,瞬时改变肠道微生物组成,这些微生物组成的改变与癌症的发生存在相关关系,还可能影响免疫治疗的效果^[31-34]。Routy 等^[35]比较抗 PD-1 单抗与 CTLA-4 抑制剂联合在建立 MCA-205 肉瘤和 RET 黑色素瘤小鼠中的治疗效果,发现抗生素的使用严重影响抗 PD-1 单抗的抗肿瘤作用和小鼠存活。同时,对比接受抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)和尿路上皮癌患者,因牙齿、尿道和肺部感染而接受抗生素治疗的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)都显著缩短。也有研究^[36]发现抗生素导致的菌群改变对 nivolumab 在 NSCLC

患者中的疗效似乎不造成影响。另有研究^[37]报道新霉素和甲硝唑及黏菌素均未显示出对免疫疗效的显著性影响。结论差异的原因可能为不同研究定义“抗生素暴露”的时间节点不一致,微生物群在抗生素治疗中断后1~3个月内恢复到其基线状态,而部分细菌可能需要数年才能完全恢复^[38]。抗生素暴露的种类、持续时间、给药途径对于菌群状态的改变并不一样,抗酸剂、非甾体抗炎药等其他影响菌群的药物,也可能影响研究结果。因此,抗生素与免疫治疗效果的关系仍需进一步验证。

3 细菌对小分子靶向药物治疗的影响

小分子酪氨酸激酶抑制剂的常见不良反应之一为腹泻,但引起腹泻的原因尚不明确。Pal等^[39]应用16S rRNA测序对20例接受血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂的肾细胞癌患者的粪便细菌分布情况分析发现,腹泻患者比未腹泻患者的肠道菌群组中含有更高水平的拟杆菌,普雷沃氏菌分布较少。此外,接受血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者肠道中双歧杆菌属相对丰度较健康人偏低,提示肠道微生物菌群组成的变化可能与小分子靶向药物相关性腹泻有关。关于细菌与靶向药物疗效关系的研究较少,需要更多研究。微生物药物将来有可能减轻化疗药物对胃肠道的不良影响。

4 结语

体内菌群微生物具有极其重要的作用,而且很可能与肿瘤药物疗效和耐药有关。虽然学者们对细菌与肿瘤发生及药物疗效的相关性进行了探索,但仍有很多疑问。首先,微生物菌群促进免疫应答的机制仍不够明确,肠道菌群对肿瘤的双重作用也证实了细菌-免疫-肿瘤轴的复杂性。大多数研究局限在动物模型上,由于人与动物的肠道菌群存在差异,细菌的种类、数量以及比例等并不完全一致,人体菌群调节肿瘤治疗的研究则较少,结果也可能与动物实验不一致。其次,开展研究的瘤种及药物较少,还缺乏菌群对更多类型肿瘤、药物的抗肿瘤疗效的临床研究等。对最终断定两者相关性,仍需进一步研究,但这些问题必将是未来癌症精准医学研究前沿领域的热点之一。以肿瘤伴生微生物作为切入点,对肿瘤药物耐药机制进行更广泛及深入的研究,不但为肿瘤治疗提供了新思路,也为设计新的肿瘤药物提供了新的方向。

参考文献

1 He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report[M]. Beijing:

- Military Medical Science Press, 2012: 28 - 31.
- 2 Andorfer P, Rotheneder H. Regulation of the MDR1 promoter by E2F1 and EAPP[J]. FEBS Lett, 2013, 587(10): 1504 - 1509.
 - 3 Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system[J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(1): 4 - 15.
 - 4 Azab F, Vali S, Abraham J, et al. PI3KCA plays a major role in multiple myeloma and its inhibition with BYL719 decreases proliferation, synergizes with other therapies and overcomes stroma-induced resistance[J]. Brit J Haematol, 2014, 165(1): 89 - 101.
 - 5 Kanwar JR, Kamalapuram SK, Kanwar RK. Targeting survivin in cancer: the cell-signalling perspective[J]. Drug Discov Today, 2011, 16(11 - 12): 485 - 494.
 - 6 韩晓丹, 张俊伶, 樊赛军. 肠道菌群对肿瘤治疗的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(222): 1017 - 1020.
 - 7 Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(4): 326 - 344.
 - 8 Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(6): 356 - 365.
 - 9 Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy-or radiation-induced gastrointestinal mucositis—current evidence and potential clinical applications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(5): 409 - 421.
 - 10 Nam YD, Kim HJ, Seo JG, et al. Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82659.
 - 11 Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme[J]. Science, 2010, 330(6005): 831 - 835.
 - 12 Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management[J]. Ther Adv Med Oncol, 2010, 2(1): 51 - 63.
 - 13 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. Science, 2013, 342(6161): 971 - 976.
 - 14 Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, et al. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients[J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 31.
 - 15 Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity[J]. Transl Res, 2017, 179: 204 - 222.
 - 16 Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism[J]. Pharmacol Res, 2013, 69(1): 21 - 31.
 - 17 Voorde JV, Sabuncuoğlu S, Noppen S, et al. Nucleoside-catabolizing enzymes in mycoplasma-infected tumor cell cultures compromise the cytostatic activity of the anticancer drug gemcitabine[J]. J Biol Chem, 2014, 289(19): 13054 - 13065.
 - 18 Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic

- drug gemcitabine[J]. *Science*, 2017, 357(6356):1156-1160.
- 19 Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14554.
- 20 Selwyn FP, Cui JY, Klaassen CD. RNA-Seq quantification of hepatic drug processing genes in germ-free mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10):1572-1580.
- 21 Yu TC, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3):548-563.
- 22 Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369):1443-1448.
- 23 贺晓兰, 马辰莺, 徐晓婷. 肠道菌群在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39(6):476-480.
- 24 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2013, 342(6161):967-970.
- 25 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976.
- 26 Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae*, and *Barnesiella intestinihominis*, facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects[J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931-943.
- 27 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378):480-489.
- 28 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1085.
- 29 Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10391.
- 30 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91-97.
- 31 Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084-1089.
- 32 Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):104-108.
- 33 Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- 34 陈红兵, 谭毅. 抗生素对肠道细菌变迁影响的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(12):1231-1234.
- 35 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91-97.
- 36 Kaderbhai C, Richard C, Fumet JD, et al. Antibiotic use does not appear to influence response to nivolumab[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6):3195-3200.
- 37 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1084.
- 38 Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome[J]. *Science*, 2016, 352(6285):544-545.
- 39 Pal SK, Li SM, Wu X, et al. Sool bacteriomic profiling in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23):5286-5293.

[收稿日期 2020-05-26][本文编辑 韦颖 韦所芬]

本文引用格式

雷宇, 吴琼, 梁雪红, 等. 微生物菌群与抗肿瘤药物疗效相关性的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9):949-953.