

肠道微生物群在肿瘤中的作用和机制研究进展

贾哲, 吴晓滨*

中山大学附属第八医院 胃肠外科, 广东 深圳 518000

【摘要】 肠道微生物群参与人类疾病的调控。随着宏基因组学和代谢组学技术的发展, 肠道微生物群在癌症中的作用受到了研究者的重视。相比于健康人群, 不同癌症患者肠道微生物群的种类和丰度及其代谢产物存在差别, 这提示我们可以借助肠道微生物群检测为癌症无创诊断提供更加敏感且易于被接受的新方法, 以期实现癌症的早期诊断。不同的肠道微生物群和其代谢产物可能对肿瘤起着促进或抑制的作用, 并且这一过程可能受到饮食、吸烟等其他因素的影响。相比于健康人群, 癌症患者的肠道微生物群发生了变化, 而这些变化还可以影响癌症患者对化疗或免疫治疗的反应。靶向肠道微生物群为癌症的诊断和治疗提供了新的思路和方法。本文综述了肠道微生物群在癌症中的作用和机制研究进展。

【关键词】 肠道微生物; 消化道肿瘤; 肿瘤微环境

Advances in the role and mechanism of intestinal microbiota in tumor

Jia Zhe, Wu Xiaobin*

Gastrointestinal Surgery, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

*Corresponding author: Wu Xiaobin, E-mail: wuxiaob2@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 The intestinal microbiota is involved in the regulation of human disease. With the development of the metagenomics and metabonomics, the role of the intestinal microbiota in cancer has been valued by researchers. Compared with healthy people, there are differences in the types and abundance of intestinal microbial groups in different cancer patients and their metabolites, which suggests that we can use the intestinal microbial group test to provide more sensitive and easy to be accepted ways to achieve the early diagnosis of cancer. Different intestinal microorganisms and its metabolites may play different roles in promoting or suppressing the tumor, and this process may be affected by other factors such as diet and smoking. Compared with healthy people, the intestinal microorganisms of patients suffering from cancer have changed, and these changes can also affect the response of the patients to chemotherapy or immunotherapy. The intestinal microbiota provides new ideas and methods for the diagnosis and treatment of cancer. In this review, we have summarized the role and mechanism of the gut microbiota in cancer.

【Key words】 Intestinal microbiota; Gastrointestinal neoplasms; Tumor microenvironment

在过去的几年中, 人们就微生物群调控人类健康这一观点达成共识。现阶段癌症的治疗手段除基本的手术治疗外, 还包括化疗、免疫治疗等。然而, 由于耐药性的存在, 化疗有时在一些癌症患者中并没有发挥很好的效果, 另外, 一些癌症患者由于其自身特殊的肿瘤微环境 (tumor

microenvironment, TME) 使得其对免疫治疗并不敏感^[1]。部分研究已经证实, 健康人群的粪菌移植 (fecal bacteria transplantation, FMT) 可以对癌症起到治疗作用^[2, 3]。

西方饮食方式与癌症风险增加有关, 而高纤维膳食或益生菌可以改善癌症患者的预后, 这证明膳食可以影响癌症。高胆固醇饮食和高脂肪饮食可以引起肠道微生物群的种类和结构向促肿瘤方向改变, 甚至可以通过调节肠道微生物的代谢产物发挥致癌作用^[4-9]。测序研究揭示了结肠癌患者的微生物组成和生态变化, 而动物模型中的功能

基金项目: 深圳市福田区卫生健康系统重点项目 (FTWS2020011, FTWS2021003)

*通信作者: 吴晓滨, E-mail: wuxiaob2@mail.sysu.edu.cn

研究已经确定了几种细菌在结直肠癌发生中的作用。胆汁酸是肠道黏膜的重要组成部分之一,其代谢受到肠道微生物的调节,肠道微生物和胆汁酸之间的相互作用可以导致炎症和一些肠道疾病的发生,诱导消化道肿瘤的发展^[10]。

本文就饮食对肠道微生物群在肿瘤中调节作用的影响;肠道微生物群对免疫治疗和化疗的影响;肠道微生物群对癌症的诊断作用等方面进行综述,并就肠道微生物群应用于癌症的治疗进行展望。

1 膳食调节肠道微生物对肿瘤发展的影响

有研究分别给予小鼠高胆固醇饮食和低胆固醇饮食,并对其粪便进行 16S rRNA 基因测序,发现高胆固醇饮食诱导肠道微生物群失调,导致代谢产物色氨酸和 3-吲哚丙酸的减少和牛磺胆酸的增加。通过粪菌移植,无菌小鼠可以表现出肝脏脂质积累,炎症和细胞增殖^[9]。肠道微生物群失衡通过调节色氨酸代谢和上调甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)促进肝癌的发生。SREBP2 抑制或 RNA 干扰可减弱肠道菌群失衡下小鼠肝癌的起始作用^[11]。另外,高脂饮食诱导的肠道微生物群失调可以导致肠道屏障的损害,其代谢物可直接导致结直肠癌的发生^[8]。

利用 16S rRNA 基因测序技术分析具有较长生存期(long-term survival, LTS)和较短生存期(short-term survival, STS)的胰腺导管腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PDAC)患者的粪便菌群,可以发现二者微生物组成的不同。LTS 的粪菌移植可以抑制肿瘤的生长并增加 TME 中的免疫浸润^[12]。PDAC 患者往往难以从免疫治疗中获益。在 PDAC 中,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的极化和 TME 中 CD8⁺T 细胞的浸润受到芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的调控。AhR 的缺失可以导致 TAMs 向炎症表型的极化,并增加 CD8⁺T 细胞的浸润从而发挥抗肿瘤作用。饮食中的色氨酸可以在肠道微生物的代谢作用下产生吲哚。AhR 是吲哚的传感器,吲哚可以驱动 AhR 途径诱导 TAMs 向肿瘤支持表型分化,降低 CD8⁺T 细胞浸润,从而促进了 PDAC 免疫抑制的 TME,导致 PDAC 的快速进展和总生存期的降低^[13]。微生物来源的氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)可以降低肿瘤的生长,一方面,TMAO 可以使 TME 中的效应 T 淋巴细胞活化增加,另一方面 TMAO 通过增强 I 型干扰素(interferon, IFN)通路刺激 TAMs 向免疫刺激表型转变从而发挥抗肿瘤作用。TMAO 和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)联合抗肿瘤效果比二者任何一个单独的抗肿瘤效果都更为显著^[14]。

高膳食纤维的饮食可以通过调节肠道微生物群激活肿瘤 I 型干扰素-自然杀伤细胞轴(interferon I-natural killer, IFN-I-NK)形成具有抗肿瘤免疫作用的 TME^[15]。另外,膳食纤维可以在某些种类的肠道微生物群的发酵下产生对

肠道起着有益作用的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),且 SCFA 与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)呈负相关。肠道上皮及其相关黏液层的物理和生化屏障功能不仅对共生细菌的定植很重要,而且对维持黏膜免疫稳态也很重要。叉头盒 O1 蛋白(forkhead box protein O1, FOXO1)通过肠道微生物群的调节影响肠道黏膜的稳定性。FOXO1 基因对杯状细胞功能的调节和肠道微生物组成的影响共同维持肠道稳态,指导黏膜免疫反应和肠道炎症的发展^[16]。肠上皮细胞衍生的 FOXO1 通过 SCFA 代谢维持上皮紧密连接,维护肠道黏膜的完整性,降低炎症的易感性。FOXO1 基因缺陷的小鼠粪便中嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*)发生减少,通过 *A. muciniphila* 灌胃可以改善其肠道屏障功能,减轻葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎^[17]。

口服补充富含多酚的浆果(camu-camu, CC)可以改变小鼠肠道微生物的组成,通过与共生菌相互作用发挥抗肿瘤活性并增强肿瘤对抗 PD-1 治疗的反应。CC 中具有抗肿瘤生物活性的组分是栗木鞣花素(castalagin)。栗木鞣花素可以调节肠道微生物群增加 CD8⁺T 细胞对肿瘤的浸润,提高 ICB 治疗的效果,从而发挥抗癌作用^[18]。

生酮饮食(ketogenic diets, KDs)调节循环酮体的上升,并发挥潜在的抗炎作用。对 DSS 诱导的炎症性结肠炎小鼠分别喂食 KD、低碳水化合物饮食(low-carbohydrate diet, LCD)和正常饮食(normal diet, ND)。对各组小鼠的粪便样本进行 16S rRNA 基因测序、液相色谱-质谱和气相色谱-质谱等分析进行研究,发现 KD、LCD 和 ND 组小鼠的肠道菌群种类和多样性有所不同。粪菌移植实验证明, KD 和 LCD 可以通过对肠道菌群的调节影响结肠的炎症发展和屏障功能,并且二者对肠道微生物群结构和代谢的调节存在差异^[19]。

膳食可以调节肠道微生物群及其代谢产物发挥促进或抑制肿瘤生长的作用,并可以影响癌症治疗中化疗或免疫治疗的效果。利用膳食调节肠道微生物群发挥抗肿瘤效应的副作用小,患者的依从程度较好,未来有望将膳食疗法作为癌症的辅助治疗手段。

2 吸烟与肠道微生物

吸烟是结直肠癌的主要危险因素之一。将小鼠暴露于香烟并对其粪便样本进行平行宏基因组测序和液相色谱质谱分析,吸烟诱导肠道菌群失调包括长叶艾格氏菌的富集和狄氏副拟杆菌、乳酸杆菌等的减少,并且导致烟雾暴露小鼠结肠中胆汁酸尤其是牛磺胆酸脱氧胆酸(taurine deoxycholic acid, TDCA)合成增加。机制上,香烟暴露下肠道微生物群的变化可以直接诱导结肠促炎肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)信号通路和丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated

kinase, MAPK/ERK) (TDCA 的下游靶点) 信号通路并导致肠道功能屏障的损害来加重肿瘤的发展和转移^[20]。

3 肠道微生物与胆汁酸在癌症中作用

在肠道中, 细菌可以将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸, 部分被回肠末端和结肠吸收。通过 16S rRNA 基因测序评估胃液样本的微生物多样性和丰富度, 共轭胆汁酸的增加与产生脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的细菌丰度升高有关。宏基因组数据的通路分析显示, 胆汁性反流性胃炎组和胃癌组的 LPS 生物合成通路显著富集。TDCA 和 LPS 可能通过加速细胞周期来促进细胞增殖, 另外 TDCA 和 LPS 长期干预促进了小鼠胃组织炎症细胞的浸润。转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 蛋白的组成性激活是包括胃癌在内的许多实体肿瘤中发现的一种常见的促炎致癌特征。机制上, TDCA 和 LPS 可通过激活胃上皮细胞 IL-6/胞内非受体酪氨酸激酶 (janus kinase 1, JAK1)/STAT3 信号通路促进胃癌的发生^[21]。在肝脏中, 使用抗生素选择性去除肠道中革兰氏阳性菌可以增加肝脏中自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cells, NKT) 的数量, 从而发挥抗肿瘤作用。梭状芽孢杆菌可以诱导初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化。万古霉素处理后, 肝脏中的梭状芽孢杆菌被耗竭, 初级胆汁酸被积累, 诱导趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 16 (C-X-C motif chemokine ligand 16, CXCL16) 表达和 NKT 的积累, 抑制肿瘤的生长^[22]。此外, 有研究表明肠道微生物可以通过调控胆汁酸来调节结肠调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的稳态, 从而为人类胃肠道疾病的治疗提供新的靶点^[23]。

4 肠道微生物代谢产物短链脂肪酸在癌症中的作用

先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 和 CD4⁺T 细胞可以产生 IL-22 发挥对肠道的免疫保护作用。SCFA 通过鸟苷酸结合蛋白受体 41 和抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 促进 CD4⁺T 细胞和 ILCs 产生 IL-22, 从而发挥对肠道的免疫保护作用。在 STAT3 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的调控下, SCFA 通过促进 AhR 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducing factor 1 α , HIF1 α) 的表达上调 IL-22 的产生。补充 SCFA 可以促进 IL-22 的产生, 抑制肠道炎症的发生并调节肠道菌群的组成^[24]。

丁酸盐具有抗炎症和抗肿瘤作用的特点, 并且在保持肠道黏膜的完整性中发挥作用^[25]。通过对队列研究的调查研究人员发现, CRC 患者中有其独特的粪菌富集, 其中, 2 种卟啉单胞菌能够通过分泌细菌代谢物丁酸盐诱导细胞衰老, 这是一种致癌应激反应。将这些细菌移植到家族性腺瘤性息肉病模型鼠体内会加速结肠肿瘤的发生, 但当细菌丁酸合成基因被破坏时, 情况并非如此。卟啉单胞菌物种过度生长和结肠肿瘤发生之间存在因果关系可能是

由于丁酸诱导的衰老^[26]。然而在其他一些研究中, 丁酸盐被认为具有抗肿瘤的作用。有研究表明其可以促进 Treg 细胞的扩增, 同时有改善效应 T 细胞的功能。SCFA 是已知的组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDACs) 的抑制剂^[27], 丁酸盐可以通过抑制 HDAC 类 I 酶增加 CD8⁺T 细胞中的 mTOR 活性。另外, 通过将细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) 在醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐或戊酸盐存在下培养发现, 戊酸盐和丁酸盐显著增加 TNF- α + IFN- γ ⁺ 细胞频率和 CTL 中 TNF- α 的分泌, 发挥更好的抗肿瘤作用^[28]。除了对免疫细胞的激活作用, 丁酸盐还可以通过对上皮屏障的保护作用来发挥对肿瘤的抑制作用, 机制上, 丁酸盐通过 IL-10 受体 α 亚基介导的紧密连接蛋白 2 (claudin 2, Cldn2) 促进上皮屏障的形成。

5 几种与癌症相关的“明星”微生物群

随着宏基因组测序技术的发展, 多种参与 CRC 致癌的微生物群被发现等。叉头蛋白 D3 (foxhead box D3, FOXD3) 是甲基腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m6A) 甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like protein 3, METTL3) 的转录因子, 具核梭杆菌通过激活 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 信号抑制 FOXD3 表达来降低 METTL3 转录, 这一结果导致的 m6A 修饰的下降导致 CRC 侵袭性增强^[29]。具核梭杆菌还可以靶向长链非编码 RNA 烯醇化酶 1 内含子转录本 1 (long non-coding -RNAs -enolase1 intronic transcript 1, lncRNA ENO1-IT1) 增加 CRC 糖酵解和肿瘤发生, 并且高糖酵解与 CRC 患者预后不良相关^[30]。有趣的是, 除了促肿瘤的作用之外, 有研究表明具核梭杆菌可以激活干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号诱导 PD-L1 表达, 还可以在 ICB 治疗过程中增加干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)⁺CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrates lymphocytes, TILs) 的积累, 增强 ICB 对 CRC 治疗的效果^[31]。这体现了肠道微生物在肿瘤中作用的复杂性。

A. muciniphila 可以以 T 细胞特异性的腺苷 2A 受体 (adenosine 2A receptor, A2AR) 信号依赖的方式与抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 共同发挥对癌症的治疗作用, 并且比抗 CTLA-4 单独治疗的效果好^[32]。来自 A. muciniphila 的纯化膜蛋白 (A. muciniphila outer membrane protein, Amuc_1100) 刺激脾脏、结肠和肠系膜淋巴结 (mesenteric lymph nodes, MLN) 中 CTLs 的扩增, 提高机体的抗肿瘤免疫作用^[33]。

产肠毒素脆弱拟杆菌可以依赖于 METTL14 介导的 N6-甲基腺苷甲基化, 下调 miR-149-3p, 促进 CRC 细胞增殖^[34]。ETBF 还可以在乳腺定植, 分泌脆弱拟杆菌毒素 (bacteroides fragilis toxin, BFT) 迅速诱导乳腺上皮增生。暴露于 BFT 的乳腺癌细胞从最初的暴露中表现出“BFT 记忆”一种致癌的结肠微生物促进乳腺肿瘤的发生和转移进展, 并同时激活 Notch 和 β -Catenin 轴, 参与介导 BFT 的致

癌作用^[35]。BFT在IL-17R、核因子 κ B和STAT3信号通路的参与下,触发结肠上皮细胞(colonic epithelial cells,CECs)中促癌的、多步骤的炎症级联,导致骨髓细胞依赖的远端结肠肿瘤发生^[36]。

通过对526份多队列粪便样本的鸟枪宏基因组测序,研究者发现CRC患者中嗜热链球菌数量减少。进一步研究嗜热链球菌对CRC的影响发现,嗜热葡萄球菌可以通过分泌 β -半乳糖苷酶发挥抗肿瘤的作用^[37]。在非小细胞肺癌患者中的肠道微生物组分析发现对治疗有反应的患者中存在丰富的两歧双歧杆菌。然而只有特定的两歧双歧杆菌菌株可以通过诱导抗肿瘤宿主免疫反应,与PD-1阻断剂或奥沙利铂治疗协同降低肿瘤负担。在小鼠模型中,这些菌株可能通过增强免疫刺激分子和代谢物的生物合成, γ 干扰素的产生来诱导抗肿瘤免疫背景^[38]。

6 肠道微生物及其代谢产物对化疗效果的影响

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)小鼠的肠屏障被破坏这可以加速LPS泄漏到血液中。无论是在体内还是在体外LPS的增加都加剧了白血病的进展,形成正反馈加重癌症的恶化。丁酸能修复AML小鼠肠屏障损伤,抑制LPS吸收^[39]。通过16S RNA测序分析AML小鼠肠道微生物的变化,可以发现小鼠肠道菌群的多样性随着疾病的进展显著降低。粪菌移植实验证明普拉梭菌可以显著减少肿瘤负荷。靶向SCFA代谢组学分析,肠道菌群(尤其是普拉梭菌)产生的丁酸盐在AML患者的粪便中显著减少,而灌胃丁酸盐可延缓小鼠AML的进展。进一步研究发现,丁酸盐以DNA结合蛋白抑制剂2(inhibitor of DNA binding protein 2, ID2)依赖的方式,通过促进IL-12信号通路,直接促进体外和体内抗肿瘤细胞毒性CD8⁺T细胞在TME中的功能来提升奥沙利铂的疗效^[40]。

化疗后复发患者的CRC组织中存在丰富的具核梭杆菌,并且与患者的临床病理特征相关。生物信息学和功能研究表明,具核梭杆菌促进CRC对化疗的耐药性,在机制上,具核梭杆菌靶向Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)和髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)先天免疫信号通路和特异性microRNAs来激活自噬途径并改变CRC对化疗反应。因此,具核梭杆菌协调Toll样受体、microRNAs和自噬的分子网络,在临床、生物学和机制上控制CRC的耐药^[41]。

7 肠道微生物与免疫检查点抑制剂治疗

临床上,免疫治疗一直未能在CRC的治疗中发挥很显著的作用,通过对ICB治疗的小鼠CRC模型的粪菌16S rRNA测序分析,假长双歧杆菌仅在ICB治疗下的小鼠粪菌中被发现。对无菌小鼠单定植假长双歧杆菌可以诱导CD4⁺和CD8⁺T细胞产生IFN- γ 促进ICB的抗肿瘤效果。A. muciniphila产生的肌昔以环境依赖的方式在T细胞

特异性A2AR信号通路下诱导辅助性T细胞1(helper T cell 1,Th1)激活,促进ICB治疗的抗肿瘤作用^[32]。与单用抗PD-1治疗相比,人参多糖和PD-1单克隆抗体联合治疗可以通过调节肠道菌群及其代谢,增强CD8⁺T细胞功能并降低Tregs的抑制功能,提高肿瘤对免疫治疗的敏感性^[42]。

肠道菌群中的梭状芽孢杆菌成员与CRC小鼠模型中较低的肿瘤负担相关。对小鼠灌胃4种梭状芽孢杆菌菌株的混合物可以作为独立疗法预防甚至成功治疗CRC。这种效应依赖于肿瘤内浸润和CD8⁺T细胞的活化。在直接比较中,梭状芽孢杆菌菌株混合补充剂在CRC和黑色素瘤小鼠模型中优于抗PD-1治疗^[43]。

8 肠道微生物与癌症的诊断

通过代谢组学和宏基因组学的综合分析发现在CRC的不同阶段,其肠道微生物群和相关代谢产物可以发生不同的变化。通过粪便鸟枪宏基因组序列和非度量多维尺度分析(nonmetric multidimensional scaling, NMDS)的微生物 β 多样性分析,不同CRC阶段细菌存在差异分布,通过对比结直肠癌和正常结直肠微生物群落,CRC中含有更为丰富的口炎消化链球菌、具核梭杆菌、微小消化链球菌、厌氧消化链球菌和脆弱类杆菌微生物群落,苛养腔杆菌,而凸腹真杆菌、肠道罗斯拜瑞氏菌和蔷薇属菌等相对较少^[44]。自然杀伤/T细胞淋巴瘤癌症患者中副血性链球菌,罗姆布茨菌和韦荣球菌可以显著预测其总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS),通过对比其他物种和物种组合,副血性链球菌和罗姆布茨菌的相对丰度比,对自然杀伤/T细胞淋巴瘤癌症患者的预后有良好的预测能力,二者相对丰度比较高的患者OS和PFS明显较差^[45]。

通过肠道微生物群的变化对癌症进行诊断可能较其他方式更为敏感,实现癌症的早期发现,并且这种方法没有侵入性。基因测序技术和代谢组学的发展和运用使得利用肠道微生物群进行癌症诊断成为可能。且鉴于其方便、无痛、无创,这种诊断方式易于被患者所接受。

9 展望

随着宏基因组学的发展和运用,肠道微生物对人体健康或疾病的作用逐渐得到各领域的重视。肠道微生物群对人类健康的影响不容忽视,决定了其在疾病治疗或预防中具备很好的潜能。

生酮饮食、膳食纤维等可以通过调节肠道微生物群发挥抗肿瘤作用,提示将饮食疗法加入癌症辅助治疗中或许可以改善癌症的治疗效果和预后。不同癌症患者间肠道微生物群的构成各不相同,靶向肠道微生物及其代谢物制定专门的治疗方案或许可以实现癌症的精准治疗,治疗手段可以包括健康人群的粪菌移植、益生菌的补充、抗肿瘤的肠道菌群代谢物如SCFA、氧化三甲胺、肌昔等的补充。基

因组测序技术的应用使得肠道菌群失调和癌症的关联性研究得到了空前的发展,综合上述的分析,靶向癌症相关的肠道微生物及其代谢产物可以为癌症的治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] LI J, BYRNE K T, YAN F, et al. Tumor Cell-Intrinsic Factors Underlie Heterogeneity of Immune Cell Infiltration and Response to Immunotherapy[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 178-93 e7.
- [2] NINKOV M, SCHMERK CL, MORADIZADEH M, et al. Improved MAIT cell functions following fecal microbiota transplantation for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(5):1247-1260.
- [3] PERNIGONI N, ZAGATO E, CALCINOTTO A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis [J]. *Science*, 2021, 374(6564): 216-224.
- [4] AKIMOTO N, UGAI T, ZHONG R, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 230-243.
- [5] SPENCER CN, MCQUADE JL, GOPALAKRISHNAN V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response [J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1632-1640.
- [6] MORALES C, ROJAS G, REBOLLEDO C, et al. Characterization of microbial communities from gut microbiota of hypercholesterolemic and control subjects [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 943609.
- [7] SURIANO F, VIEIRA-SILVA S, FALONY G, et al. Fat and not sugar as the determining factor for gut microbiota changes, obesity and related metabolic disorders in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(1):E85-E96.
- [8] YANG J, WEI H, ZHOU Y, et al. High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 135-149 e2.
- [9] ZHANG X, COKER OO, CHU ES, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774.
- [10] JIA W, XIE G, JIA W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [11] CHEN W, WEN L, BAO Y, et al. Gut flora disequilibrium promotes the initiation of liver cancer by modulating tryptophan metabolism and up-regulating SREBP2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(52): e2203894119.
- [12] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806 e12.
- [13] HEZAVEH K, SHINDE RS, KLOTGEN A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2022, 55(2): 324-340.
- [14] MIRJI G, WORTH A, BHAT SA, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(75): eabn0704.
- [15] LAM KC, ARAYA RE, HUANG A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5338-5356.
- [16] WU C, CHEN Z, XIAO S, et al. SGK1 Governs the Reciprocal Development of Th17 and Regulatory T Cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 653-665.
- [17] CHEN Z, LUO J, LI J, et al. Foxo1 controls gut homeostasis and commensalism by regulating mucus secretion [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9).
- [18] MESSAOUDENE M, PIDGEON R, RICHARD C, et al. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(4): 1070-1087.
- [19] KONG C, YAN X, LIU Y, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 154.
- [20] BAI X, WEI H, LIU W, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2439-2450.
- [21] WANG S, KUANG J, ZHANG H, et al. Bile Acid-Microbiome Interaction Promotes Gastric Carcinogenesis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(16): e2200263.
- [22] MA C, HAN M, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931.
- [23] SONG X, SUN X, OH SF, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORgamma(+) regulatory T cell homeostasis[J]. *Nature*, 2020, 577(7790): 410-415.
- [24] YANG W, YU T, HUANG X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4457.
- [25] O'KEEFE S J. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12): 691-706.
- [26] OKUMURA S, KONISHI Y, NARUKAWA M, et al. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5674.
- [27] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-

- 1345.
- [28] LUU M, RIESTER Z, BALDRICH A, et al. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8(+) T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4077.
- [29] CHEN S, ZHANG L, LI M, et al. *Fusobacterium nucleatum* reduces METTL3-mediated m(6)A modification and contributes to colorectal cancer metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1248.
- [30] HONG J, GUO F, LU SY, et al. *F. nucleatum* targets lncRNA ENO1-IT1 to promote glycolysis and oncogenesis in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2123-2137.
- [31] GAO Y, BI D, XIE R, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 398.
- [32] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489.
- [33] WANG L, TANG L, FENG Y, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8(+) T cells in mice [J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [34] CAO Y, WANG Z, YAN Y, et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* Promotes Intestinal Inflammation and Malignancy by Inhibiting Exosome-Packaged miR-149-3p [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1552-1566 e12.
- [35] PARIDA S, WU S, SIDDHARTH S, et al. A Procarcinogenic Colon Microbe Promotes Breast Tumorigenesis and Metastatic Progression and Concomitantly Activates Notch and beta-Catenin Axes [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1138-1157.
- [36] CHUNG L, THIELE ORBERG E, GEIS A L, et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells [J]. *Cell Host*
[37] *Microbe*, 2018, 23(2): 203-214 e5.
LI Q, HU W, LIU WX, et al. *Streptococcus thermophilus* Inhibits Colorectal Tumorigenesis Through Secreting beta-Galactosidase[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1179-1193e14.
- [38] LEE S H, CHO S Y, YOON Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice[J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(3): 277-288.
- [39] WANG R, YANG X, LIU J, et al. Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2522.
- [40] HE Y, FU L, LI Y, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8 (+) T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988-1000 .
- [41] YU T, GUO F, YU Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy [J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563.
- [42] HUANG J, LIU D, WANG Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 734-745.
- [43] MONTALBAN-ARQUES A, KATKEVICIUTE E, BUSENHART P, et al. Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors [J]. *Cell Host*
[44] *Microbe*, 2021, 29(10): 1573-1588.
COKER OO, LIU C, WU WKK, et al. Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers [J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 35.
- [45] SHI Z, HU G, LI MW, et al. Gut microbiota as non-invasive diagnostic and prognostic biomarkers for natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Gut*, 2022.