

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的疗效及肠道菌群对其疗效影响的研究进展

王艺洁, 张港玮, 徐超, 姚庆华

引用本文:

王艺洁,张港玮,徐超,姚庆华. 免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的疗效及肠道菌群对其疗效影响的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(11): 1184–1189.

WANG Yijie,ZHANG Gangwei,XU Chao,YAO Qinghua. Research Progress on Effects of Gut Microbiome on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(11): 1184–1189.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0429>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

MSS型结直肠癌免疫联合治疗研究进展

Research Progress on Combined Immunotherapy for Microsatellite Stable Colorectal Cancer

肿瘤防治研究. 2022, 49(9): 977–981 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0453>

结直肠癌免疫检查点治疗的研究进展

Research Progress of Immune Checkpoint Therapy on Colorectal Cancer

肿瘤防治研究. 2021, 48(3): 229–233 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1060>

免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的研究进展

Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer

肿瘤防治研究. 2020, 47(07): 562–566 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1235>

髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的研究进展

Advances in Anti-tumor Therapy of Myeloid-derived Suppressor Cells Combined with Immunological Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2020, 47(9): 716–721 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1628>



杂志官网



微信公众号

免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的疗效及肠道菌群对其疗效影响的研究进展

王艺洁¹, 张港玮¹, 徐超^{2,3}, 姚庆华^{2,3,4}

Research Progress on Effects of Gut Microbiome on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer

WANG Yijie¹, ZHANG Gangwei¹, XU Chao^{2,3}, YAO Qinghua^{2,3,4}

1. Second Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China;

3. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology Laboratory, Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China;

4. Key Laboratory of Head & Neck Cancer Translational Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China

Corresponding Author: YAO Qinghua, E-mail: yaoqh@zjcc.org.cn

Abstract: With the rapid development of immunotherapy, an increasing number of immune checkpoint inhibitors have been used in clinical settings. Immunotherapy provides a new treatment option for patients with advanced colorectal cancer metastasis. Studies have confirmed that patients with metastatic colorectal cancer with dMMR/MSI-H status are more sensitive to immunotherapy and have a more objective and sustained clinical response than their counterparts. Gut microbiome has been proved to play a certain regulatory role in tumor immunotherapy response, and some bacteria can affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors through the immune system or metabolic function of the body. With the progress of the study, the gut microbiome is expected to become not only the predictive biomarkers of curative effect of colorectal cancer immunotherapy, but it can also be a key regulatory factor influencing the results of colorectal cancer immunotherapy. For future clinical treatment, the use of immune checkpoint inhibitors may benefit patients with advanced colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Immune checkpoint inhibitors; Gut microbiome; Curative effect

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 82104564)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 随着免疫治疗领域的快速发展,越来越多的免疫检查点抑制剂被应用于临床。免疫治疗为结直肠癌晚期转移患者提供了一种新的治疗选择。研究证实,错配修复缺陷/高度微卫星不稳定(dMMR/MSI-H)状态的晚期转移性结直肠癌患者对免疫治疗更敏感,有较为客观及持续的临床反应。在肿瘤免疫治疗的应答中,肠道菌群被证实有一定的调节作用,部分细菌可通过免疫系统或机体代谢功能来影响免疫检查点抑制剂的疗效。随着研究的进展,肠道菌群不仅有望成为结直肠癌免疫治疗的疗效预测性生物标志物,也可能成为影响结直肠癌免疫治疗结果的关键调控因素,在今后的临床治疗中,为更多的晚期结直肠癌患者使用免疫检查点抑制剂获益带来可能性。

关键词: 结直肠癌;免疫检查点抑制剂;肠道菌群;疗效

中图分类号: R735.3⁺5; R735.3⁺7

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2022-04-22; 修回日期: 2022-08-23

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82104564)

作者单位: 1. 310053 杭州, 浙江中医药大学第二临床医学院; 2. 310022 杭州, 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所; 3. 310022 杭州, 浙江省中医药重点实验室, 中西医结合肿瘤学实验室; 4. 310022 杭州, 浙江省头颈肿瘤转化医学研究重点实验室

通信作者: 姚庆华(1974-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的研究, E-mail: yaoqh@zjcc.org.cn

作者简介: 王艺洁(1997-), 女, 硕士在读, 医师, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的研究

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的癌症,全球每年约有70万人死于CRC^[1]。多数患者被发现时已处于晚期转移阶段。晚期CRC患者5年生存率仅为13.5%^[2]。如果不进行治疗,生存期通常为6~12个月^[3]。目前,晚期转移性CRC标准治疗方法包括全身化疗、分子靶向治疗和手术治疗。其中,全身化疗仍是治

疗晚期转移性CRC的最主要方法,但化疗的不良反应大且有耐药现象的发生。近年来,免疫治疗领域取得了快速发展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoints inhibitors, ICIs),包括程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂及抗细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等具有代表意义的免疫治疗药物越来越多被应用于临床。免疫治疗是现阶段抗肿瘤治疗的热点,ICIs治疗CRC正处于探索阶段,尚缺乏有效的疗效预测生物标志物。在肿瘤免疫治疗的应答中,肠道菌群(gut microbiome)被证实有一定的调节作用,部分细菌可通过免疫系统或机体代谢功能来影响ICIs的疗效。本文将围绕免疫检查点抑制剂、肠道菌群与CRC之间的关联,肠道菌群如何影响免疫检查点抑制剂治疗CRC的疗效,及通过干预影响肠道菌群进而提升ICIs疗效等方面进行综述。

1 免疫检查点抑制剂

1.1 免疫检查点抑制剂

PD-1又称CD729,是一种共抑制T细胞受体(TCR),在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中通过与其同源配体结合发挥作用^[4]。它在T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突细胞(dendritic cells, DCs)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等细胞中表达^[5]。PD-1含有288个氨基酸跨膜蛋白,由细胞内结构域、跨膜结构域和免疫球蛋白超家族结构域组成。其中,胞内结构域包含两个基于酪氨酸免疫受体,一个活化基序和一个抑制基序,负责信号的转导。PD-L1是PD-1的主要配体,又称B7-H1、CD274,是B7配体家族的1型跨膜糖蛋白,可表达于T细胞、B细胞、单核细胞和某些非造血干细胞^[6]。PD-1在正常组织中表达可以保护正常组织免受细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte)的攻击,进而预防自身免疫性疾病的发生发展^[7]。然而,当肿瘤细胞识别到T细胞上的PD-1时,肿瘤细胞会上调PD-1的配体PD-L1的表达。PD-L1与PD-1随之相互结合,促使细胞内酪氨酸的抑制和转换基序发生磷酸化,磷酸化后的酪氨酸基序与SHP-1和SHP-2结合,降低了T细胞分化的作用,分化变差的T细胞在TME内发出免疫抑制信号^[8-9]。PD-1受体被信号激活后,通过负反馈途径使TCR/BCR

受到抑制,减少了免疫细胞因子的产生。此外,它还会损害B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和B细胞淋巴瘤-x_L(Bcl-x_L)等抗凋亡蛋白产生。PD-1的过度表达最终导致T细胞衰竭,减少干扰素 γ (IFN- γ)的产生,导致细胞毒性增加^[10-11]。因此,PD-1与PD-L1之间的相互作用是被各种恶性肿瘤利用的免疫逃逸机制,是大多数恶性肿瘤预后不良的标志物。

免疫治疗意义在于逆转肿瘤免疫抑制并激活抗肿瘤反应^[12]。抑制PD-1/PD-L1的功能有助于恢复T细胞功能,其关键是阻断PD-1/PD-L1通路的抗体^[13]。免疫检查点抑制剂主要以PD-1和CTLA-4途径,通过阻断PD-1和CTLA-4与其配体的结合,T细胞被活化和增殖,导致T细胞介导的肿瘤T细胞浸润,最终抑制肿瘤^[14]。

1.2 免疫检查点抑制剂的临床应用

研究证实,晚期CRC中表现为错配修复缺陷/高度微卫星不稳定(dMMR/MSI-H)状态的患者对ICIs更敏感,具有较为客观及持续的临床反应,但此类状态患者仅占有结直肠癌患者的3%~6%^[15]。目前,仅Pembrolizumab、Nivolumab以及Nivolumab联合Ipilimumab三种免疫检查点抑制剂被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于进展的dMMR/MSI-H转移性CRC病例。

Overman等^[16]的一项多中心、非随机的Ⅱ期临床试验NCT02060188,入组74例患者中,大多数(54%)曾接受过3线以上的治疗方案。患者每2周接受3 mg/kg的Nivolumab治疗,客观缓解率为31%,69%的患者疾病期控制超过12周,12个月总生存率为73%。此外,他们发起的另一项临床试验NCT02060188^[17],入组119例患者,其中76%的患者经2线标准治疗失败后,接受Nivolumab 3 mg/kg联合Ipilimumab 1 mg/kg方案治疗,每3周一次,连续4次,此后行Nivolumab 3 mg/kg治疗,每2周一次,结果显示,客观缓解率为55%,12周疾病控制率达80%,12个月无进展生存率为71%,32%的患者发生3~4级不良反应,均可控。研究证实Nivolumab和Nivolumab联合Ipilimumab治疗方案均显示出较好的有效性,且安全性可控。Le等^[18]的一项PembrolizumabⅡ期开放性临床试验NCT02460198,入组124例接受氟嘧啶类、奥沙利铂和伊利替康治疗失败的进展期转移性dMMR/MSI-H状态CRC患者,其中61例为2线标准治疗失败者(A组),63例为1线标准治疗失败者(B组),予Pembrolizumab 200 mg

治疗, 每3周一次, 最长维持2年, 至疾病进展或无法耐受而停药。结果显示, A组随访31个月, B组随访24个月, 客观缓解率均为33%, 此时, 两组中位反应时间均未达到。该研究证实了Pembrolizumab的有效性。目前, 研究者仍在继续观察ICIs治疗转移性CRC的有效性及安全性, Andre等发起了一项有关Pembrolizumab的开放性Ⅲ期临床试验NCT02563002^[19], 将307例从未接受过治疗的转移性dMMR/MSI-H状态CRC患者随机平均分为两组, 一组为每3周接受剂量为200 mg Pembrolizumab的治疗方案, 另一组方案为每2周接受基于5-Fu (联合或不联合贝伐单抗或西妥昔单抗) 的化疗。结果显示, Pembrolizumab方案的PFS优于5-Fu化疗方案 (16.5月 vs. 8.2月)。随访24个月后, Pembrolizumab方案组仍有83%的患者存在持续性反应, 而5-Fu化疗组仅有35%的患者存在持续性反应。此外, Pembrolizumab方案3级以上不良反应发生率为22%, 明显低于5-Fu化疗组 (66%)。Andre等^[20]另一项临床试验NCT02563002, 主要是针对Pembrolizumab单药治疗未接受过其他治疗的转移性dMMR/MSI-H CRC患者, 与化疗组相比Pembrolizumab治疗组患者的健康相关生命质量有所改善。

到目前为止, 只有PD-1抑制剂和CTLA-4抗体被批准应用于临床, 因此, 仍需要更多的临床试验进一步探索CRC患者能否在ICIs中获益, 及ICIs使用时的安全性是否可控。

2 肠道菌群对免疫检查点抑制剂治疗结肠癌疗效的影响

2.1 肠道菌群与结直肠癌的关系

肠道菌群是存在于人体内的正常微生物群体。肠道菌群失调将导致肠道微生物群组成紊乱, 进一步改变机体的生理功能, 导致各种疾病^[21]。肠道菌群被认为与CRC发生、进展和转移有关。已有研究证实了牛链球菌、脆弱拟杆菌、粪肠球菌、大肠杆菌、具核梭杆菌等在CRC的发生中起促进作用^[22-23]。Yang等^[24]发现具核梭杆菌通过激活Toll样受体 (toll-like receptor, TLR) 将髓样分化因子的信号转导至核因子 κ B (NF κ B), 过度活跃的NF κ B与miR21的启动子结合并增加其转录水平, 上调miR21的表达, 促进了小鼠CRC细胞增殖和肿瘤进展。而脆弱拟杆菌则是通过产生肠毒素进而刺激促炎因子IL-18的产生, 诱发炎症反应。此外, 其还可清除钙黏蛋白E (E-cadherin) 干扰

上皮稳态, 促进结肠上皮的增生, 最终导致CRC的发生^[25]。不同的菌群促发结直肠癌的机制存在差别, 但都说明了机体的肠道微生态稳态被破坏是CRC发生发展的原因之一, 肠道菌群也可能在CRC治疗中参与某些反应, 影响治疗的结局。

2.2 肠道菌群对免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌疗效的影响

CRC患者肠道菌群明显紊乱, 其主要特点是菌群丰度和多样性改变^[26]。肠道菌群与CRC预后相关联, 肠道菌群能否作为有效的预测性生物标志物及提升ICIs治疗的有效性成为研究者攻克的方向。Zhang等^[27]对PD-1抑制剂治疗CRC的效果是否受肠道菌群的影响进行了证实, 该研究使用广谱抗生素耗竭小鼠肠道内源性菌群, 结果导致PD-1抑制剂对肿瘤的抑制效果降低, 表明PD-1抑制剂控制小鼠肿瘤生长的效果很大程度上依赖于肠道菌群的多样性。在此之后, 该研究者又鉴定出在肿瘤免疫治疗反应良好的小鼠中乳杆菌显著增加。于是, 他们将通过筛选分离出的副乳杆菌株作用到肠道菌群缺乏的小鼠中, 发现小鼠的抗PD-1治疗仍保持了控制肿瘤生长的效果, 且主要器官中没有发现形态或病理性损害。其机制可能是副乳杆菌通过诱导肿瘤细胞表达趋化因子CXCL10, 进而促进CD8⁺T细胞向瘤床的募集^[28]。一项招募了74例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的晚期消化道肿瘤患者的研究, 对免疫治疗期间入组患者的粪便进行了测序, 发现不同消化道肿瘤类型中真细菌、乳杆菌和链球菌与PD-1/PD-L1抑制剂的治疗反应呈正相关。除上述三种菌群外, 与CRC免疫治疗获益相关的菌群还包括蓝绿藻菌、毛螺菌、瘤胃菌和小杆菌, 而拟杆菌、粪球菌等在治疗反应差的患者肠道中富集^[29]。另有研究表明, PD-1抑制剂的较好疗效与高丰度的普雷沃菌属、狄氏副拟杆菌、嗜黏蛋白阿克曼菌等有关, 而高丰度的拟杆菌属可能是PD-1抑制剂治疗CRC无效的原因之一^[30]。Xu等^[31]认为肠道菌群通过改变代谢水平使PD-1抑制剂治疗效果不同, 如嗜黏蛋白阿克曼菌通过影响甘油磷脂合成代谢来维持PD-1抗体的功效, 进而增强抗肿瘤反应。而拟杆菌则会增加慢性炎症反应, 从而导致免疫功能受损。Yoon等^[32]观察到, 与单独接受PD-1抑制剂相比, PD-1抑制剂联合短双歧杆菌显著提高了小鼠CD8⁺T细胞水平和CD8⁺/Treg比值, 且干扰素- γ 和白介素IL-2 (IL-2) 的表达升高更多, 由此证明, 短双歧杆菌不仅可通过增强淋巴细胞介导的

抗肿瘤免疫来体现抗肿瘤作用,还可依赖肠道-全身-肿瘤途径调节细胞因子以抵抗肿瘤。Mager等^[33]发现假长双歧杆菌、约氏乳杆菌、欧陆森氏菌3种细菌可提高ICIs对小鼠CRC模型的疗效,其中,假长双歧杆菌通过产生代谢产物肌苷增强免疫治疗反应,这种作用依赖于T细胞中特异性的腺苷A2A受体(A2AR)信号通路促进辅助性T细胞1(Th1)活化与免疫治疗共同产生效力。ICIs治疗结直肠癌患者无效通常是由于T细胞对肿瘤的不良渗透所致^[34]。Montalban-Arques等^[35]对T细胞相关肿瘤免疫进行了研究,观察发现增加了经四种梭状芽胞杆菌混合物(clostridiales strains, CC4)灌胃的CRC模型小鼠肿瘤组织中CD8+T细胞向肿瘤组织的渗透,CC4单独或与其与抗PD-1联合治疗清除了几乎所有肿瘤细胞,研究者推测,PD-1抑制剂与CC4相结合的治疗方法可能会对CRC的治疗产生协同效应,因此,梭状芽胞杆菌可能与CRC免疫治疗取得较好疗效存在相关性。

2.3 干预肠道菌群对免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌疗效的影响

有研究者从健康人体中分离出11株能在肠道中诱导产生干扰素 γ 、CD8+T细胞的细菌菌株,发现它们能增强对单核细胞增生性李斯特菌的抵抗力,联合ICIs能有效地抑制肿瘤生长^[36]。Song等^[37]使用多粘菌素B(PMB)清除了肠道中的革兰氏阴性菌,改善了免疫抑制微环境,增加了肿瘤内T细胞的浸润,进而提升了CRC免疫治疗水平。基于肠道中革兰氏阴性菌产物内毒素与PD-1抑制剂治疗低反应相关,该团队还进行了另一项研究,他们将设计的脂多糖(LPS)(内毒素的主要成分)靶向融合蛋白装入纳米捕获系统中,阻断了肿瘤内部的LPS,成功抵抗了CRC的免疫抑制微环境,增强了PD-1抑制剂的治疗作用,甚至还减少了CRC肝转移。Zhang等^[27]研究发现,果胶可改善肠道菌群失衡,逆转CRC患者肠道菌群多样性的降低。在果胶联合PD-1抑制剂治疗中,除了可直接促进T细胞向TME的渗透,诱导CD8+T细胞依赖的抗肿瘤反应外,瘤胃菌、霍尔德曼氏菌、栖粪杆菌等能产生免疫调节单链脂肪酸的细菌也增多,进一步促进了T细胞向肿瘤内的渗透。此外,中医药联合PD-1抑制剂也能通过肠道菌群对CRC患者疗效产生一定影响,Lv等^[38]报道了使用中药葛根芩连汤联合PD-1抑制剂治疗MSS型CRC的疗效,研究发现,葛根芩连汤联合PD-1抑制剂使用后,进行肠道菌群分析显

示酸化拟杆菌含量增加。酸化拟杆菌是肠道一种有益的细菌,它通过调节代谢产物,增强机体的免疫能力。该研究也进一步证实,葛根芩连汤联合PD-1抑制剂通过下调PD-1表达,提高白介素-2(IL-2)水平,恢复T细胞功能,对免疫治疗获得较好疗效有一定作用。

欲改善对ICIs不敏感患者的疗效,研究者们正利用不同的方式对微生物群进行干预,包括粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)及摄入益生元、益生菌、噬菌体活菌等。经FMT将健康人体的整个肠道菌群移植到患者的肠道内,以完全重建和正常化肠道菌群的结构和功能,改变了难治性癌症患者肠道菌群的多样性,进而有可能提高ICIs的疗效^[39]。补充特定的益生菌或益生元,或通过窄谱抗生素对不利的菌群进行预防,也可能成为CRC免疫治疗为患者带来获益结局的有效方式。

3 肠道菌群对免疫检查点抑制剂治疗其他恶性肿瘤疗效的影响

免疫治疗已被证实肾细胞癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤及尿路上皮细胞癌中取得了较好的疗效。Routy等^[40]将对ICIs敏感的上皮细胞癌患者的粪便通过FMT到无菌或使用抗生素的小鼠中,结果显示,经FMT的小鼠改善了PD-1抑制剂的抗肿瘤疗效,且该治疗反应与嗜黏蛋白阿克曼菌的相对丰度相关。嗜黏蛋白阿克曼菌主要通过增加CCR9+CXCR3+CD4+T淋巴细胞向小鼠瘤床募集,以白介素-12(IL-12)依赖的方式恢复抗PD-1治疗的疗效。Matson等^[41]发现转移性黑色素瘤中假长双歧杆菌、产气柯林斯菌和粪肠球菌丰度较高的患者抗PD-1免疫治疗效果较好。Vétizou等^[42]认为CTLA-4阻断的抗肿瘤作用依赖于不同种类的拟杆菌属,并证实针对多形拟杆菌和脆弱拟杆菌与CTLA-4阻断治疗黑色素瘤的较好疗效有关。Oster等^[43]发现幽门螺杆菌阳性与PD-1抑制剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者生存率降低相关,其中幽门螺杆菌阳性患者中位生存期仅6.7个月,而阴性患者为15.4个月($P=0.001$)。此外,该项研究中另一队列结果显示幽门螺杆菌阳性与接受抗PD-1治疗NSCLC患者无进展生存率显著降低有关。Mao等^[44]一项关于肝胆管癌患者肠道菌群与PD-1抑制剂疗效的研究证实,随着治疗的进行,对PD-1抑制剂反应差的患者菌群多样性有所降低,这一结果支持了肠道菌群可能成为预测免疫

治疗反应的有效生物标志物, 此外, 该研究还发现, PD-1抑制剂反应良好组中类杆菌的相对丰度较高, 而PD-1抑制剂不敏感组变形杆菌的相对丰度较高。

4 展望

微生物成分的多样性可能会影响PD-1抑制剂免疫治疗的效果, 研究者正在寻找适合免疫治疗的肠道菌群状态。关于肠道菌群对免疫治疗的影响, 不同研究之间也仍有不一样的发现。因此, 需进一步进行包括大队列研究和临床试验等, 以评估肠道菌群对ICIs有效性的影响。目前, CRC所获批的ICIs仅针对dMMR/MSI-H状态的CRC患者, 且免疫治疗对其他状态下CRC疗效等尚未明确, 未来还有待进一步研究。现阶段针对CRC免疫治疗预测性生物标志物的研究仍较少, 肿瘤突变负荷、新抗原负荷、肿瘤浸润性淋巴细胞、免疫球蛋白等是目前研究发现可能具有较好前景的生物标志物, 肠道菌群也正在成为影响肿瘤免疫治疗结果的关键调控因素, 不仅是因为肠道菌群与CRC联系紧密, 且菌群测序技术已相对成熟, 因此, 肠道菌群也有望成为CRC免疫治疗的疗效预测性生物标志物。

参考文献:

- [1] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- [2] Lee YC, Lee YL, Chuang JP, *et al.* Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78709.
- [3] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.
- [4] Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, *et al.* Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2): 462-468.
- [5] Wagner M, Jasek M, Karabon L. Immune Checkpoint Molecules-Inherited Variations as Markers for Cancer Risk[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 606721.
- [6] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv4.
- [7] Mortezaee K, Najafi M. Immune system in cancer radiotherapy: Resistance mechanisms and therapy perspectives[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103180.
- [8] Liu J, Chen Z, Li Y, *et al.* PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Tumor Immunotherapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731798.
- [9] Majidpoor J, Mortezaee K. The efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in cold cancers and future perspectives[J]. *Clin Immunol*, 2021, 226: 108707.
- [10] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [11] Wojtukiewicz MZ, Rek MM, Karpowicz K, *et al.* Inhibitors of immune checkpoints-PD-1, PD-L1, CTLA-4-new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(3): 949-982.
- [12] Yan Y, Zhang L, Zuo Y, *et al.* Immune Checkpoint Blockade in Cancer Immunotherapy: Mechanisms, Clinical Outcomes, and Safety Profiles of PD-1/PD-L1 Inhibitors[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68(6): 36.
- [13] Zhou Q, Xiao H, Liu Y, *et al.* Blockade of programmed death-1 pathway rescues the effector function of tumor-infiltrating T cells and enhances the antitumor efficacy of lentivector immunization[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5082-5092.
- [14] Scgambato A, Casaluce F, Sacco PC, *et al.* Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management[J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(1): 62-68.
- [15] Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, *et al.* Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 48-56.
- [16] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [17] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779.
- [18] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, *et al.* Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 11-19.
- [19] André T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [20] Andre T, Amonkar M, Norquist JM, *et al.* Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 665-677.
- [21] Montalban-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 648-655.
- [22] Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 615056.

- [23] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [24] Yang Y, Weng W, Peng J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851-866.
- [25] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, *et al.* Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 197.
- [26] Yang Y, Misra BB, Liang L, *et al.* Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4101-4114.
- [27] Zhang SL, Mao YQ, Zhang ZY, *et al.* Pectin supplement significantly enhanced the anti-PD-1 efficacy in tumor-bearing mice humanized with gut microbiota from patients with colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4155-4170.
- [28] Zhang SL, Han B, Mao YQ, *et al.* *Lacticaseibacillus paracasei* sh2020 induced antitumor immunity and synergized with anti-programmed cell death 1 to reduce tumor burden in mice[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2046246.
- [29] Peng Z, Cheng S, Kou Y, *et al.* The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1251-1261.
- [30] 徐新建. 肠道菌群通过代谢途径影响PD-1抑制剂治疗结直肠癌疗效的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020. [Xu XJ, Gut Flora Influences the Efficacy of PD-1 Inhibitor on the Treatment of Colorectal Cancer via Metabolic Pathway[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.]
- [31] Xu X, Lv J, Guo F, *et al.* Gut Microbiome Influences the Efficacy of PD-1 Antibody Immunotherapy on MSS-Type Colorectal Cancer via Metabolic Pathway[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 814.
- [32] Yoon Y, Kim G, Jeon BN, *et al.* *Bifidobacterium* Strain-Specific Enhances the Efficacy of Cancer Therapeutics in Tumor-Bearing Mice[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 957.
- [33] Mager LF, Burkhard R, Pett N, *et al.* Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489.
- [34] Copur MS. Immunotherapy in Colorectal Cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(10): 686506.
- [35] Montalban-Arques A, Katkeviciute E, Busenhardt P, *et al.* Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(10): 1573-1588.
- [36] Tanoue T, Morita S, Plichta DR, *et al.* A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605.
- [37] Song W, Tiruthani K, Wang Y, *et al.* Trapping of Lipopolysaccharide to Promote Immunotherapy against Colorectal Cancer and Attenuate Liver Metastasis[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(52): e1805007.
- [38] Lv J, Jia Y, Li J, *et al.* Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 415.
- [39] Oh B, Boyle F, Pavlakis N, *et al.* The Gut Microbiome and Cancer Immunotherapy: Can We Use the Gut Microbiome as a Predictive Biomarker for Clinical Response in Cancer Immunotherapy?[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4824.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Oster P, Vaillant L, Riva E, *et al.* *Helicobacter pylori* infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies[J]. *Gut*, 2022, 71(3): 457-466.
- [44] Mao J, Wang D, Long J, *et al.* Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003334.

[编辑: 刘红武; 校对: 安凤]

作者贡献:

王艺洁: 构思、撰写论文, 文献检索

张港玮: 文献检索、整理

徐超: 审核、校对论文

姚庆华: 审核论文