

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.05.013

• 文献综述 •

从肠道微生物生态角度探讨免疫疗法在癌症治疗中的作用*

岳晓华¹ 张小平^{1,2△} 王碧莹¹

甘肃中医药大学¹基础医学院,²敦煌医学与转化教育部重点实验室,兰州 730000

关键词 肠道菌群;癌症;免疫疗法

中图分类号 R730.5 **文献标志码** A

癌症的发生与基因突变引起的细胞生长紊乱有关,该过程会激活原癌基因,包括刺激或抑制肿瘤增殖和转移的特定基因激活或失活^[1]。近年来,癌症免疫疗法成为肿瘤治疗的焦点,被认为是继手术、放疗和化疗之后的又一有效疗法。免疫疗法被广泛用于治疗各种恶性肿瘤,目前,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)在治疗黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌等实体癌以及血液系统恶性肿瘤等方面取得较好疗效^[2]。免疫抑制检查点包括程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4),它们主要是通过干扰 CD3/CD28 依赖性信号,抑制信号向肿瘤细胞或 T 细胞传递来抑制免疫反应^[3]。最近,有证据表明微生物群可能会影响癌症免疫治疗的结果:比如,广谱抗生素的使用会极大地破坏肠道微生物,并且观察到抗生素对 ICI 治疗的有害作用,包括对 ICI 反应下降、肿瘤早期发展以及总生存期缩短^[4];这些证据提示肠道菌群对于 ICI 治疗的反应至关重要。因此,肠道菌群可能是预测免疫检查点治疗功效的生物标志物或靶标。本文就近年来有关肠道菌群在肿瘤免疫疗法中的作用以及未来可能的干预措施进行综述如下。

1 微生物群在人类生理病理中的作用

肠道微生物群是指大量依存于人类肠道的微生物,包含着数万亿种共生微生物,是维持宿主健康的重要元素,又被称为“遗忘的器官”^[5]。出生后,人类肠道逐渐被数种微生物菌株定植,其对宿主发挥着许多有益的功能,可以帮助宿主完成多种生理和生化功能。首先,肠道菌群构成了肠道屏障,促进了肠道菌

群的持续存在,并通过产生短链脂肪酸产生粘液并滋养黏膜;在生命早期阶段,肠道菌群通过刺激先天免疫系统而参与免疫系统的成熟,进而导致肠道相关淋巴组织的成熟,并通过刺激局部和全身免疫反应来激发获得性免疫;另外,肠道菌群在为宿主提供营养、产生维生素和激素以及预防病原菌的定植等方面发挥重要作用^[6]。因此,在健康的人群中,肠道菌群保持相对的稳态可以控制病原微生物的生长。但是,肠道微生物的组成会随着年龄的增长而变化,一旦肠道菌群的稳态被破坏,即肠道菌群营养不良,就会导致相关疾病,例如炎症性肠病、肥胖、过敏性疾病、糖尿病、自闭症、结肠直肠癌和心血管疾病等^[7]。

2 癌症的免疫疗法

迄今为止,ICI 已成为研究最多的癌症免疫疗法,包括 PD-1/PD-L1 阻断剂和 CTLA-4 阻断剂。一般来说,免疫检查点可以通过免疫制动作用来保持适当的免疫反应,同时还能保护健康组织免受免疫攻击^[8]。CTLA-4 为共抑制分子,可以调节 T 细胞活化的程度。一旦 CTLA-4 与其配体(CD80 和 CD86)结合,便会损害 T 细胞功能,从而促进肿瘤的进展。阻断 CTLA-4 可以修复 T 细胞功能并使 T 细胞发挥杀伤肿瘤的效应^[9]。此外,炎症发生时,T 细胞被激活并表达 PD-1,从而识别异常细胞^[10]。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞表达的 PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 结合以使 T 细胞失活,从而使肿瘤细胞逃避 T 细胞的识别和清除。因此,靶向 PD-1 或 PD-L1 的抗体可以破坏这种相互作用并提高 T 细胞抗癌免疫力^[11-12]。目前,FDA 已批准 1 种 CTLA-4 抑制剂和 5 种 PD-1 或 PD-L1 抑制剂用于治疗恶性肿瘤^[13],与常规化学疗法相比,其能有效提高总生存率^[14]。

3 肠道菌群对癌症免疫疗法的影响

肠道微生物可以调节人类健康与疾病之间的平

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81360345)

△通信作者,Corresponding author, E-mail: zhangxiaoping2007@126.com

衡,肠道微生物群可以调节宿主局部和全身免疫系统。最近的研究发现,肠道微生物群会影响 ICI 对癌症的治疗效果,并且部分发现在已接受 ICI 治疗的患者中得到验证^[15]。

3.1 动物实验

肠道菌群成分不同的小鼠对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应存在显著差异,对抗 PD-1 治疗有良好反应的小鼠肠道双歧杆菌种类明显增加,该类小鼠的肿瘤生长明显变慢。另外,向肠道菌群失调的小鼠提供了含有双歧杆菌的口服益生菌后发现,其能加强 PD-L1 阻断剂的抗肿瘤功效,且这种作用主要是由于树突状细胞(dendritic cell, DC)成熟的增强,进而提高了肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的活性^[16]。同样,在经抗 CTLA-4 处理后,小鼠肠道菌群的丰度发生了明显变化,拟杆菌和伯克氏菌的数量增加,梭菌的数量减少;抗 CTLA-4 与脆弱拟杆菌或伯克霍尔德菌一起口服,可通过触发 Th1 反应并促进 DC 成熟来增强抗 CTLA-4 治疗的功效^[17]。

3.2 临床试验

肠道菌群的重要性在许多接受 ICI 治疗的患者中也得到验证。在抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者中,未接受抗生素治疗的上皮肿瘤患者总生存率和无进展生存率显著高于接受抗生素的肿瘤患者;这种现象表明抗生素的使用可能会破坏肠道菌群,从而削弱抗肿瘤免疫力和对 ICI 的反应^[18]。在转移性黑色素瘤患者中,肠道菌群也影响抗 PD-1 疗法的疗效。对 PD-1 治疗有反应的患者肠道菌群的多样性显著增加,某些微生物相对丰富,比如梭菌、瘤胃菌科和普氏栖粪杆菌。而对于无反应的患者,其肠道细菌多样性较低,并且拟杆菌的丰度较高。对肠道菌群组成和肿瘤微环境的免疫学分析表明,与肠道菌群失调的患者相比,肠道菌群良好的患者细胞毒性 T 细胞标志物的表达以及抗原加工和呈递都得到了增强^[19]。另有研究^[20]表明,肠道菌群的差异发生在对 ICI 的反应上,对 PD-1 阻断有反应的患者富含长双歧杆菌、产气科林斯菌和粪肠球菌,且将有反应的患者粪便样品转移至无菌小鼠也能成功复制显性表型;与接受非反应患者粪便的小鼠相比,其肿瘤生长更慢,治疗效果更佳。

4 通过调节肠道菌群以提高癌症免疫治疗效果

4.1 饮食调节

肠道菌群的主要功能是帮助宿主消化食物,以获得关键营养物质^[21]。然而,饮食摄入还可以促进微生物的差异组成,有证据表明,通过调整饮食方案可以

在相对较短的时间内显著改变肠道菌群的组成^[22]。有研究表明,减少膳食纤维的摄入在健康人粪便样本中发现免疫促进性普氏假单胞菌和丁酸盐的丰度降低;在膳食中添加植物多糖菊粉益生元后,粪便中普拉梭菌和双歧杆菌种类均显著增加^[23]。此外,高纤维饮食似乎会提高患者肠道微生物的多样性。此外,基于饮食干预措施的良好安全性,有研究人员开始探索饮食对癌症患者肠道菌群的影响,例如“BE GONE”试验(NCT02843425)旨在通过在日常饮食中每天向癌症患者补充半杯豆类来研究癌症患者的纤维补充对肠道细菌群体的影响^[24]。

4.2 补充益生菌

饮食干预措施的设计和实施相对简单,但其对微生物群的影响效果有限。在临床上,细菌联合体或“益生菌设计剂”的使用可以提供更加可行的微生物补充方法。丁酸梭状芽胞杆菌因其能够产生大量丁酸而得名,在日本和中国被广泛用于益生菌治疗,主要用来改善与肠道营养不良相关的症状,比如腹泻、便秘等。丁酸梭菌可增加有益细菌,特别是乳酸杆菌和双歧杆菌,而双歧杆菌可增强抗肿瘤免疫力。研究人员发现,益生菌丁酸梭状芽胞杆菌疗法可以显著延长肿瘤患者无进展生存期和总体生存期,且在接受抗生素治疗的患者中,补充益生菌丁酸梭状芽胞杆菌与更长的无进展生存期和总体生存期也有显著关联^[25]。另有研究发现,乳杆菌在 ICI 治疗的黑色素瘤小鼠模型中被耗竭,但随着常见益生菌乳杆菌的引入,ICI 介导的毒性得以改善而又不影响抗肿瘤的能力。然而,不同的益生菌制剂在成分、稳定性和真实性方面存在较大差异,口服益生菌对癌症治疗的有害作用也有报道。有研究^[26]报道,在大肠癌的临床前模型中,益生菌的使用与增加的肿瘤渗透性、多重性和腺癌的侵袭有关,因此在对癌症患者补充益生菌应保持警惕。

4.3 粪菌移植

粪菌移植疗法被定义为通过上消化道和(或)下消化道将健康微生物群从健康供体移植到患者中,以恢复肠道微生物的多样性。粪菌移植疗法是改变肠道菌群组成的最直接方法。有学者对 1089 例接受粪菌移植疗法的患者进行了系统回顾,发现严重的毒副作用如死亡和病毒感染并不多见,揭示了粪菌移植疗法的治疗潜力^[27]。因此,可以从表现良好的共生细菌组成的抗 PD-1 反应者中制备粪便样品,然后通过内窥镜移植或口服递送到抗 PD-1 耐药且肠道微生物成分不利的患者中,这种方法与用于治疗患者难治性艰难梭菌感染的策略相似。最近开放了 1 项针对先前

免疫治疗失败的转移性黑色素瘤患者的 1 期单中心试验(NCT03353402),其中难治性患者将接受对免疫治疗反应良好的患者的粪菌移植疗法^[28]。但由于粪菌移植疗法在癌症治疗中尚无明确研究,并且由于对有利的微生物群定义尚不精确,其存在传递免疫调节细菌和转移促进疾病细菌的可能,比如 2019 年曾报道 2 例接受粪菌移植治疗的肠炎患者发生了由多重耐药菌引起的侵袭性感染,其中 1 名患者死亡,因此有必要对粪菌移植治疗引起的不良事件保持警惕^[29-30]。

5 小结与展望

免疫系统一直被认为是控制癌症的主要力量,免疫系统的缺陷不仅会导致癌症的发生和进展,还会对癌症治疗产生不利影响。微生物群有助于整体塑造免疫系统,例如,缺乏肠道微生物群的无菌小鼠在免疫方面存在严重缺陷,如缺乏肠道黏液层、IgA 分泌的改变、Peyer 斑块大小和功能的降低、肠系膜淋巴结的排泄节点减少等^[31]。现有的证据都表明 ICI 在治疗各种恶性肿瘤方面取得了进步,但是由于 ICI 为全身性给药,许多器官都可能发生不良反应,并且只有一小部分患者对 ICI 有反应,而低应答可能与肿瘤浸润性 T 细胞数量少和对 ICI 的适应性耐药有关^[32]。另外,还有一部分患者在接受抗 PD-1、抗 CTLA-4 和联合疗法时会出现一些毒性反应,其中最常见的是 ICI 相关性结肠炎^[33]。研究表明,操纵肠道菌群可以显著快速地改善 ICI 相关的结肠炎,例如在接受 CTLA-4 阻断的黑色素瘤患者中,较高的拟杆菌和双歧杆菌可以预防肠道损害和结肠炎,且这可能与多胺转运和维生素 B 的生物合成有关^[34-35]。尚不清楚何种肠道微生物群的特定组成最有利于促进抗肿瘤免疫反应,目前有多种改变肠道微生物的治疗方法,包括饮食干预、补充益生菌和粪菌移植等。为了改善癌症患者的预后,还需要进行相关药代动力学、最佳的递送和持续时间等实验来进一步了解这些潜在干预措施的生物学性质。只有充分了解这些机制和相互作用,才能更好地调节肠道微生物群,以增强宿主抗肿瘤免疫力并改善免疫监控。

参 考 文 献

[1] Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Cancer immunotherapy[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2009, 46(4):167-189.
 [2] Pardoll D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42

(4):523-538.
 [3] Shi T, Ma Y, Yu L, et al. Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1389.
 [4] Halsey T, Ologun G, Wargo J, et al. Uncovering the role of the gut microbiota in immune checkpoint blockade therapy: a mini-review[J]. *Semin Hematol*, 2020, 57(1):13-18.
 [5] Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: implications in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38:1-7.
 [6] Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(Suppl 1):1-14.
 [7] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5):416-431.
 [8] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9):1069-1086.
 [9] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):58-67.
 [10] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:561.
 [11] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718):382-386.
 [12] Zhou G, Sprengers D, Boor PPC, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):1107-1119.
 [13] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1350-1355.
 [14] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):1049-1054.
 [15] Li W, Deng Y, Chu Q, et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2019, 447:41-47.
 [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307 (5717):1915-1920.
- [22] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014, 505(7484):559-563.
- [23] Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii* [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(4):541-550.
- [24] Huang J, Jiang Z, Wang Y, et al. Modulation of gut microbiota to overcome resistance to immune checkpoint blockade in cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54:1-10.
- [25] Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, et al. Association of probiotic *clostridium butyricum* therapy with survival and response to immune checkpoint blockade in patients with lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1236-1242.
- [26] Arthur JC, Gharaibeh RZ, Uronis JM, et al. VSL # 3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2013, 3:2868.
- [27] Chen D, Wu J, Jin D, et al. Fecal microbiota transplantation in cancer management: current status and perspectives[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8):2021-2031.
- [28] Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4):570-580.
- [29] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):108.
- [30] Yi M, Jiao D, Qin S, et al. Manipulating gut microbiota composition to enhance the therapeutic effect of cancer immunotherapy [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735419876351.
- [31] Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, et al. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(5):582-592.
- [32] Zhao Z, Zheng L, Chen W, et al. Delivery strategies of cancer immunotherapy: recent advances and future perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):126.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Wang Y, Woesik DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (12): 1804-1808.

(收稿日期:2020-12-29)