

# 瘤内菌群与抗肿瘤药疗效关联度的研究进展<sup>△</sup>

黄笑\*, 苗增慧, 王婧<sup>#</sup>(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0375-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.025

**摘要** 肿瘤耐药是临床肿瘤治疗面临的重要难题。除一些传统机制外,最新研究发现不同肿瘤内存在不同瘤内菌群,而这些细菌也可能通过不同机制介导肿瘤耐药。此外,瘤内菌群也可对目前的一些新兴疗法如免疫治疗、靶向治疗及中医药治疗产生影响。本综述简要介绍瘤内菌群的种类及特点,探讨瘤内菌群导致肿瘤耐药的机制,总结现有耐药药物,概述瘤内菌群与抗肿瘤药疗效的关联度,并展望通过影响瘤内菌群提高抗肿瘤药疗效的未来研究方向。

**关键词** 瘤内菌群; 抗肿瘤药; 疗效

## Progress of Correlation Between Intratumoral Microbiota and Efficacy of Antitumor Drugs<sup>△</sup>

HUANG Xiao, MIAO Zenghui, WANG Jing (Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** Tumor drug resistance is an important challenge in clinical tumor treatment. In addition to some traditional mechanisms, recent studies have found that there are different intratumoral bacteria in different tumors, and these bacteria may also mediate tumor chemoresistance through different mechanisms. Meanwhile, intratumoral microbiota can also have an impact on some new therapies, such as immunotherapy, targeted therapy and traditional Chinese medicine. This review briefly introduces the types and characteristics of intratumoral microbiota, explores the mechanism of tumor drug resistance led by intratumoral microbiota, summarizes the drugs which can be resisted, recapitulates the correlation between intratumoral microbiota and efficacy of antitumor drugs, and finally prospects the future research direction of improving the efficacy of antitumor drugs by affecting the intratumoral microbiota.

**KEYWORDS** Intratumoral microbiota; Antitumor drugs; Efficacy

近年来,肿瘤的发病率逐渐升高,成为威胁人类健康的重要疾病<sup>[1]</sup>。为了更好地应对这一疾病,肿瘤治疗手段发展迅速且逐渐多样化,包括手术、化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗和中医药治疗等。近年来,越来越多的研究结果证明,人体内的共生微生物可对肿瘤产生影响,其中包括对目前肿瘤治疗手段的影响<sup>[2]</sup>。肿瘤耐药作为临床化疗失败的主要原因,是如今面临的重要挑战。目前,已发现肿瘤耐药的多种发生机制,如非编码核糖核酸(RNA)介导药物外泌、肿瘤物理微环境影响药物分布导致耐药等<sup>[3-4]</sup>。目前研究发现,人体共生细菌,特别是瘤内细菌也会介导肿瘤对化疗耐药。此外,瘤内微生物处于肿瘤微环境中,其也能够影响免疫治疗、靶向治疗及中医药治疗的治疗过程,从而影响疗效。因此,本文就瘤内菌群的主要特点、瘤内菌群在肿瘤耐药方面的相关研究及瘤内微生物与其他治疗手段相互作用的研究进展进行总结。

## 1 瘤内菌群

### 1.1 瘤内菌群概述

正常人体中存在着大量微生物,可以分布于皮肤、口腔、

消化道、呼吸道和生殖道等处,发挥重要的生理功能<sup>[2]</sup>。然而,由研究收集了1 010份肿瘤样本和516份正常样本,发现大部分肿瘤组织中也存在着细菌,且不同肿瘤有自己独特的细菌成分,主要包括变形菌门、拟杆菌门、放线菌门和厚壁菌门等(常见肿瘤中定植的菌群及肿瘤相关菌群见图1)<sup>[5]</sup>。但由于目前纳入的研究个体并不充分且样本在分析过程中很可能出现变化,尚无法将菌群与肿瘤种类做出确切关联。

瘤内菌群主要定位于肿瘤细胞和免疫细胞中,其中巨噬细胞中活菌含量较少。肿瘤病灶之所以成为细菌入侵、存活、生长的理想环境,可能是因为:(1)肿瘤组织常处于缺氧环境,这一环境可能为一些特定菌群提供生长条件;(2)肿瘤坏死组织通常富含营养物质(如嘌呤等),有利于细菌的存活和增殖,且坏死组织可以出现一些化学信号促进细菌外渗;(3)随着肿瘤的不断演化,新生血管逐渐出现,在血管生成过程中,肿瘤细胞周围形成渗漏的脉管系统,从而利于循环细菌进入肿瘤组织;(4)肿瘤组织可以出现免疫逃逸,而定植细菌可以利用这种免疫特权状态增殖而远离宿主免疫系统的破坏<sup>[6]</sup>。

多年来,许多研究结果已证实微生物在肿瘤发生及转移中的作用,如支原体感染可能调节骨形态发生蛋白2的含量,从而影响细胞增殖,导致肺癌<sup>[7]</sup>;细菌代谢产生的一些物质可以调节宿主免疫系统,从而使得肿瘤细胞逃脱免疫监视<sup>[8]</sup>;结肠肿瘤中的细菌可以破坏肠道血管屏障,导致细菌转移至肝

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82173056);北京市临床重点专科(2018-2020);首都医科大学科研培育基金项目(No. PYZ20148);北京市属医院科研培育计划项目(No. PZ2023001)

\* 硕士研究生。研究方向:恶性肿瘤的综合诊治。E-mail: medhuangxiao@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤的综合诊治。E-mail: wangjing1981@ccmu.edu.cn

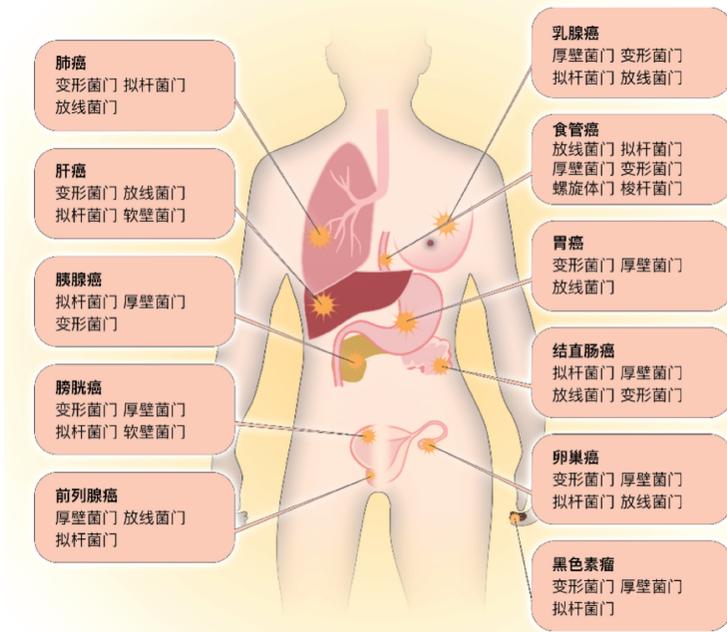


图 1 常见肿瘤内及肿瘤相关菌群

Fig 1 Common intratumoral and tumor-associated microbiota

脏,促进肿瘤转移前生态位的形成等<sup>[9]</sup>。这些新发现为人们理解肿瘤演化提供了新的理论支持,也表明了妥当地利用瘤内菌群可以减慢肿瘤进展,细菌疗法成为具有前景的研究方向。

## 1.2 瘤内菌群的研究方法

随着对微生物及瘤内菌群的认识逐渐深入,目前已经出现诸多成熟的研究方法,而新鲜的研究方法也逐渐问世。目前的瘤内微生物研究流程可见图 2。



图 2 瘤内微生物研究流程

Fig 2 Research progress of intratumoral microbiota

1.2.1 避免污染:瘤内微生物的生物量低,因此,外部细菌对肿瘤样本的轻微污染即可造成结果的严重偏倚,在研究的各环节避免污染是非常重要的。具体控制方法包括在提取肿瘤样本时设置不同侧重点的阴性对照,在对标本进行石蜡包埋时及时取出并应用脱氧核糖核酸(DNA)修复酶,在应用DNA提取试剂盒时继续添加对照组(如超纯水),在进行DNA扩增时继续添加对照组(超纯水)并通过不同扩增思路使微生物DNA富集而宿主细胞DNA耗竭,在得到微生物群情况后通过分析操作分类单元评估微生物群合理性等<sup>[6]</sup>。

1.2.2 探测方法:瘤内微生物具有极低生物量,故只有一些检

测阈值低、精度高的探测方法,才将探测到瘤内微生物。由研究人员通过免疫学技术,开发酶标抗体通过免疫组织化学法,或开发荧光素标记抗体通过免疫荧光法(IF)识别瘤内微生物中的特异性抗原如脂多糖等,从而达到检测和定位瘤内菌群的目的<sup>[5]</sup>。此外,一些方法通过识别细菌16S核糖体RNA(rRNA)上的特征性序列,将其作为探测的靶点以及细菌分类和鉴定的分子指标,从而识别甚至鉴定细菌<sup>[10]</sup>。以荧光原位杂交(FISH)为代表,其可通过针对微生物16S rRNA的探针,将微生物标记为不同荧光颜色而将其探测并定位,诸多针对瘤内菌群的研究根据该方法开展。此外,光电关联显微镜技术(CLEM)也可以在瘤内微生

物群中标记及定位细菌,较 IF 及 FISH, CLEM 能方便研究人员观察微生物生活背景从而获得更多信息<sup>[5]</sup>。

1.2.3 鉴定方法:传统的细菌鉴定方法往往依赖于特定的细菌形态学特征、生化代谢产物等,而这些方法均需要对细菌进行纯化培养。瘤内菌群由于往往存在于细胞内,故而难以通过类似方式进行鉴定,需要应用更高精度且更易执行的方法,如基因测序。此前提到的 16s rDNA/RNA 作为系统发育学中的标记基因,可以作为微生物分类的指标,针对该标记序列进行测序,即可了解相关微生物的具体分类。但上述方法需要已知的 16S rRNA/DNA 数据库,且精度仅可将微生物分辨为属水平。因此,随着二代测序技术的完善,另一种针对样本中全部 DNA 的鉴定方法逐渐得到应用,即宏基因组测序。宏基因组表示微生物群落中所有基因组的集合,相比于 16S rRNA,宏基因组除了包括微生物的分类信息,更包括所有微生物的基因信息,更可以应用于复杂微生物群的分析。

1.2.4 功能分析方法:对微生物进行鉴定仅能揭示肿瘤与瘤内微生物存在关联,但其内在的分子机制无法确定。因此,需要更深入的方法进一步对瘤内微生物的功能进行分析,揭示两者间的内在关联。目前,多组学分析,包括基因组学、转录组学、代谢组学及宏基因组学能够帮助研究人员了解宿主与微生物的相互作用,在瘤内菌群研究中有巨大潜力<sup>[9]</sup>。

1.2.5 培养方法:瘤内菌群多存在于细胞内,难以培养;虽然宏基因组学可在一定程度上了解微生物功能,但只有通过培养得到特定的细菌,才能更好地明确微生物对人体作用的影响。因此,培养组学,即高通量细菌分离培养的优势逐渐显现,其可以利用多种培养条件和长时间的培养,结合基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF-MS)和 16S rRNA 测序大规模鉴定各种微生物,同时利用全基因组测序和宏基因组测序对未知微生物进行深入分析<sup>[11]</sup>。作为一种新兴的研究方法,培养组学在研究瘤内菌群上具有广阔的发展前景。

## 2 瘤内菌群介导肿瘤耐药的可能机制

瘤内菌群除了可以影响肿瘤的发生和转移,还可以在某些肿瘤中与肿瘤基因表达情况一起预测疾病预后以及药物反应,一些研究已经明确证实瘤内菌群对肿瘤耐药性的影响(可能的影响机制见图 3)。

### 2.1 瘤内菌群抑制细胞凋亡

细胞凋亡受抑制已被证明可以介导肿瘤细胞对一些促凋亡药物耐药。目前,瘤内菌群影响肿瘤细胞凋亡的多种机制已被发现。Yu 等<sup>[12]</sup>的研究发现,在结肠肿瘤中具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)可以通过减少化疗药奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶(5-FU)作用下胱天蛋白酶等的产生,从而减少化疗药介导的 HCT116 和 HT29 细胞凋亡,进一步推断 *Fn* 可能影响细胞自噬。完善假设并进行实验后发现 *Fn* 激活 TLR4,使髓样分子因子 88 在细胞中的转录启动,而这一过程可能进一步抑制 miRNA-4802 和 miRNA-18a\*,从而影响细胞自噬元件如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失活 51 样激酶 1 和自噬相关基因 7,使得肿瘤细胞发生自噬而逃避化疗药介导的凋亡。此外,Zhang 等<sup>[13]</sup>通过全基因组微阵列分析,分析了 *Fn* 感染诱导的

结肠肿瘤细胞差异性表达,发现 *Fn* 还可在结肠肿瘤中通过 TLR4/核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路上调肿瘤细胞内细胞凋亡抑制蛋白家族(IAP)中的杆状病毒 IAP 重复序列 3 的表达,从而抑制肿瘤细胞凋亡,达到对药物的耐受。

### 2.2 瘤内菌群直接代谢药物

除抑制肿瘤细胞凋亡从而降低药物疗效外,瘤内菌群还可直接将药物代谢为非活性形式从而引发化疗耐药。Geller 等<sup>[14-15]</sup>发现,肿瘤组织内的一些非恶性细胞(如成纤维细胞)的条件培养液可以诱导胰腺导管腺癌、结肠癌细胞对吉西他滨的耐药,而将上述条件培养液通过孔径 0.45  $\mu$ m 的滤网后,该作用消失,提示诱导肿瘤产生耐药的后果是由某些较大粒子,如微生物所介导的。该研究团队进一步研究上述成纤维细胞,发现其中存在支原体和一些其他细菌,这些微生物可以导致吉西他滨耐药。其过程是胞内细菌通过细菌细胞膜上的核苷转运蛋白 NupC,将肿瘤细胞内 2'-脱氧-2-氟胞苷(dFdC)型吉西他滨转运至细菌内后,通过胞苷脱氨酶(CDD)将 dFdC 型吉西他滨代谢为无抗肿瘤效果的 2'-脱氧-2-氟尿苷(dFdU)型,导致抗肿瘤药失活,即肿瘤耐药发生。

### 2.3 瘤内菌群间接介导药物外排

ABC 转运蛋白可以介导药物外排<sup>[16]</sup>。虽然目前没有直接证据表明瘤内细菌可以影响 ABC 转运蛋白,但 González-Sarrias 等<sup>[17]</sup>发现,肠道微生物的代谢产物尿酸是乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)的底物,而尿酸可以通过剂量依赖的方式减少 BCRP 的生成,从而在马丁达比犬肾上皮细胞(MDCK II)中抑制抗肿瘤药米托蒽醌的外排,提示瘤内菌群可能通过类似机制影响 ABC 转运蛋白的形成从而导致耐药发生。

## 3 已被证实会受到瘤内菌群影响的药物

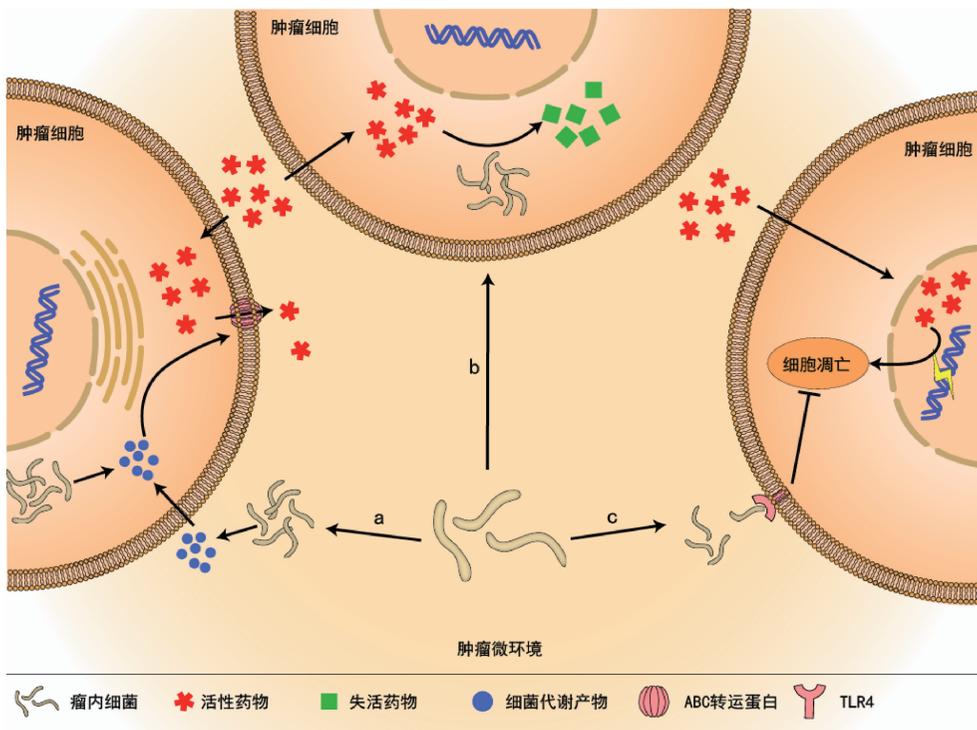
### 3.1 吉西他滨

吉西他滨是一种核苷类似物,其在胞内经过核苷激酶的作用被代谢为 dFdC 二磷酸和 dFdC 三磷酸,干扰 DNA 合成,从而实现细胞毒作用,目前主要被用于治疗胰腺癌和非小细胞肺癌。Geller 等<sup>[14]</sup>发现,支原体和  $\gamma$ -变形杆菌属细菌(包括肠杆菌科和假单胞菌科)存在于胰腺肿瘤,可以通过表达 CDD 将吉西他滨代谢为非活性形式,从而影响肿瘤对该药的耐药性。在其他种类肿瘤中,瘤内菌群可导致吉西他滨耐药的现象也已被发现<sup>[15,18]</sup>。另有研究发现,应用抗菌药物可以改善已转移胰腺导管腺癌的预后<sup>[19]</sup>。可能也一定程度上表明,抑制瘤内菌群可以改善胰腺癌的药物反应。此外,Kesh 等<sup>[20]</sup>在患胰腺肿瘤的 2 型糖尿病患者中发现,该人群体内存在微生物失调,会进一步影响免疫系统,从而导致对化疗药吉西他滨耐药。

虽然已有一系列证据表明,瘤内菌群可能导致肿瘤对吉西他滨耐药。但是,目前还有研究发现了其他可能的影响。Panebianco 等<sup>[21]</sup>的研究发现,细菌代谢产物丁酸盐可以在体外和体内试验中改善胰腺癌对吉西他滨的药物反应,包括吉西他滨与丁酸盐联合应用可以促进肿瘤细胞凋亡、减少肿瘤间质组织生成。

### 3.2 奥沙利铂

奥沙利铂为铂类药物,能与 DNA 形成复合物,抑制 DNA 复制,并激活导致细胞凋亡的线粒体信号通路,从而达到抗肿瘤作用,目前主要被用于治疗转移性结肠癌及肝细胞癌。现



a. 瘤内细菌代谢产物作为 ATP 结合盒转运蛋白 (ABC 转运蛋白) 的底物使得 ABC 转运蛋白合成加快, 促进其介导的药物外排; b. 瘤内菌群将活性药物代谢为非活性形式; c. 瘤内菌群与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合后通过不同通路抑制药物介导的细胞凋亡

a. intratumoral bacterial metabolites act as substrates of ATP-binding cassette transporters (ABC transporters) to accelerate the synthesis of ABC transporters, which can promote the drug efflux; b. intratumoral microbiota metabolize active drugs into inactive forms; c. combination of intratumoral microorganism and Toll like receptor 4 (TLR4) inhibits drugs-mediated apoptosis through different pathways

图 3 瘤内菌群介导肿瘤耐药的可能机制

Fig 3 Possible mechanism of tumor chemoresistance mediated by intratumoral microbiota

有研究结果证明, 肠道肿瘤中常见的菌群 *Fn* 可以通过抑制细胞凋亡而引起肿瘤对奥沙利铂的耐药<sup>[13]</sup>。此外, Deng 等<sup>[22]</sup> 在结肠癌患者中开展的研究结果表明, *Fn* 可能与其他细菌如韦荣球菌属细菌一起介导肿瘤对奥沙利铂的耐药。Chang 等<sup>[23]</sup> 也发现, 通过粪菌移植调节微生物情况, 可以在结肠直肠癌中抑制 FOLFOX 疗法 (包括奥沙利铂、5-FU 和亚叶酸) 介导的 NF- $\kappa$ B 表达。

但与吉西他滨类似, 目前也有针对瘤内生物影响奥沙利铂疗效的临床研究得出了矛盾的结果。OH 等<sup>[24]</sup> 的研究发现, 在瘤内 *Fn* 含量较高的非乙状结肠肿瘤患者中, 应用奥沙利铂后的预后情况优于瘤内不含 *Fn* 或 *Fn* 含量较少的肿瘤患者, 而 *Fn* 含量可作为判断非乙状结肠肿瘤患者预后情况的独立因素。相关结论需要更多实验进行论证。

### 3.3 5-FU

5-FU 是一种核苷类似物, 可干扰 DNA 合成, 并在小程度上抑制 RNA 合成, 导致快速增殖的细胞死亡, 常与奥沙利铂联合应用, 目前主要被用于治疗消化道肿瘤 (结肠直肠癌、胃癌)、乳腺癌和原发性肝癌等。在结肠直肠癌患者中的研究表明, *Fn* 可介导肿瘤细胞对 5-FU 前体替加氟的耐药, 但另一些细菌如萨特氏菌可减轻药物带来的不良反应<sup>[22]</sup>。

## 4 瘤内菌群与其他疗法间的相互作用

除化疗外, 瘤内菌群也可以与其他疗法发生相互作用, 减

弱或增强其疗效; 此外, 瘤内菌群可影响治疗相关不良反应。调节微生物情况可能成为目前肿瘤治疗方式的辅助治疗方法。

### 4.1 免疫治疗

近年来, 免疫治疗得到快速发展, 为肿瘤治疗带来了新曙光。但目前研究结果表明, 随着免疫治疗时长的增加, 大量患者对免疫治疗产生耐药。虽然其机制尚未得到证实, 但越来越多的研究结果肯定了菌群能够影响免疫治疗的效果和毒性。Shi 等<sup>[25]</sup> 的研究发现, 细菌的代谢产物可以在肿瘤组织内积累, 促进 STING 通路从而促进以 CD47 为基础的免疫治疗, 因此, 通过一些特定的细菌干预可以逆转免疫治疗的耐药。Montalban-Arques 等<sup>[26]</sup> 的研究结果也肯定了微生物对免疫治疗的疗效有积极作用, 其研究发现结肠直肠癌小鼠肿瘤梭菌类共生菌减少, 而口服梭菌菌株混合物可改善 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化及肿瘤内浸润, 从而可以成为辅助的免疫治疗方法。Matson 等<sup>[27]</sup> 在黑色素瘤转移患者应用免疫治疗前检测了粪便样本中的细菌, 并比较了基线时的细菌成分与治疗效果的关系, 发现一些共生菌如双歧杆菌参与了免疫反应, 可在黑色素瘤小鼠中改善抗程序坏死因子配体 1 单抗的效果。但是, 有研究结果则表明, 瘤内菌群及代谢物可以减少抗肿瘤免疫效应。Brand 等<sup>[28]</sup> 的研究发现, 在免疫正常的 C57BL/6 小鼠中, 乳酸产生较少的肿瘤可存在更多自然杀伤细胞 (NK 细胞) 和 T 细胞浸润, 上述免疫细胞通过分泌  $\gamma$  干扰素抑制肿瘤生长, 而乳酸作

为瘤内细菌代谢物,其过多的聚集可抑制NK细胞及T细胞的抗肿瘤作用。Pushalkar等<sup>[8]</sup>的研究结果也证明,胰腺癌瘤内微生物可差异性激活单核细胞的Toll样受体,诱导免疫治疗耐受产生,而破坏胰腺癌瘤内菌群可以通过上调程序性死亡受体1提高免疫治疗效果。

## 4.2 靶向治疗

靶向治疗是将肿瘤表面或内部的一些特定蛋白或基因片段作为靶标,设计相应的治疗药物,使之能特异性地与致癌位点结合而发生作用,导致肿瘤细胞死亡而不会波及正常组织细胞。目前,针对瘤内菌群与靶向治疗关系的研究开展较少,但有一些针对肠道菌群影响靶向治疗疗效的研究已经开展。一项在乳腺癌患者中开展的研究发现,应用抗菌药物后,针对人表皮生长因子受体2基因的靶向药物曲妥珠单抗造成的树突细胞激活和白细胞介素12p70释放均减少;此外,应用曲妥珠单抗后,无应答组患者肠道菌群的丰度小于应答组患者,表明肠道菌群可以影响乳腺癌靶向药物曲妥珠单抗的疗效<sup>[29]</sup>。此外,Pal等<sup>[30]</sup>的研究结果显示,肠道菌群的不同与肾细胞癌患者应用小分子靶向药物相关性腹泻有关,腹泻患者类杆菌属细菌水平高而普氏菌属细菌水平低,且应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者肠道双歧杆菌丰度较健康人下降。上述证据肯定了靶向治疗与微生物之间也存在复杂的相互作用,为瘤内菌群可影响靶向治疗疗效的推论提供了理论基础,而其中的具体机制有待后续研究进一步揭示。

## 4.3 中医药治疗

随着中医药领域的研究逐渐开展,中药的抗肿瘤效果也逐渐展现<sup>[31-32]</sup>。由于中药多以汤剂的形式服用,可经消化道与肠道微生物接触反应而影响肠道菌群,且中药可通过增强免疫器官功能达到免疫调节作用,因此,合理应用中医药治疗可以通过影响肠道菌群进一步发挥抗肿瘤作用。已有较多研究结果证实,不同中药可通过各种机制影响肠道菌群,从而影响结直肠癌、肝癌等的治疗<sup>[33-34]</sup>。

随着针对瘤内菌群的研究逐渐展开,中医药治疗影响瘤内菌群成为新的防治肿瘤方法。可能的策略如下:(1)中药抑制“高危”菌群,预防肿瘤发生;(2)中药促进有益菌生长,改善肿瘤免疫微环境;(3)基于中医整体观调节菌群,提高化疗疗效;(4)基于中药配伍改变肿瘤菌群结构,提高抗肿瘤中药利用度;(5)基于多组学平台,提高新型中药化合物的临床转化<sup>[35]</sup>。未来将有更多关于中药调控瘤内菌群从而发挥抗肿瘤效果的研究逐步开展。

## 5 讨论

目前对瘤内菌群开展的相关研究较少,且瘤内菌群对肿瘤的影响机制十分复杂,对瘤内菌群的理解尚不透彻。虽然一些研究发现了瘤内菌群可以导致肿瘤耐药,但也有一些研究认为细菌可以增强药物作用效果。如Daillère等<sup>[36]</sup>发现,肠球菌和*Barnesiella intestinihominis*可以增强环磷酰胺诱导的治疗性免疫作用。在肉瘤小鼠中应用抗菌药物,可以使得环磷酰胺对辅助性T细胞的诱导转化减弱而降低疗效。此外,还有很多研究结果支持瘤内菌群及肠道菌群对肿瘤的治疗作用。这可能是

因为瘤内菌群种类繁多,不同菌种的作用不同,需要在肿瘤患者化疗前对肿瘤中的菌种进行分析,针对菌种结果提出最优的化疗方案。

随着瘤内菌群对肿瘤耐药性的影响被不断揭示,一些针对细菌导致肿瘤耐药的新对策也逐渐出现。Zhang等<sup>[37]</sup>认为,通过纳米系统递送抗肿瘤药和抗菌药物从而选择性地杀灭肿瘤内的细菌和恶性肿瘤细胞是一种对抗细菌所致耐药的方法,其通过一种有透明质酸(HA)修饰的、可追踪的纳米分子,将吉西他滨和环丙沙星递送至细菌感染小鼠结肠肿瘤中,而这种纳米分子中药物依赖于pH和HA酶选择性释放,能更有针对性地对瘤内细菌和肿瘤细胞进行杀灭。体内研究结果表明,上述方法有效地杀灭了瘤内细菌和恶性肿瘤细胞。Kong等<sup>[38]</sup>也构建了一种复合材料,其用能感光发热的Nb2C纳米片作为载体,锚定金纳米颗粒,并容纳了抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )药物。当该复合材料到达指定位置后可感光发热杀灭微生物,且释放TNF- $\alpha$ 影响炎症环境,进一步影响肿瘤细胞及微生物的代谢。该研究结果已证明,运用上述方式可以逆转瘤内微生物所介导的肿瘤耐药。

瘤内菌群对其他新兴治疗方式的影响仍有待进一步探索,其原因与瘤内菌群对化疗的双重影响原因大概一致,即不同肿瘤存在不同优势菌株和不同菌群结构,难以得出普遍性的结论。未来可依托于个体化医疗,更有针对性地调控瘤内菌群情况,使之成为常规治疗外的辅助治疗措施。

总体而言,瘤内菌群可以对肿瘤产生多种复杂的影响。面对不同的影响,开展更多相关研究,更加深入地了解瘤内菌群对肿瘤的作用,最终运用辩证思维,恰当地在临床治疗中调控瘤内菌群以改善患者情况将是未来的研究方向。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] SEPICH-POORE G D, ZITVOGEL L, STRAUSSMAN R, et al. The microbiome and human cancer[J]. Science, 2021, 371(6536): eabc4552.
- [3] ZHAO W X, XIE Q. Exosomal lncRNA-mediated intercellular communication promotes glioblastoma chemoresistance[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(12): 1372.
- [4] 李华根, 李远. 肿瘤物理微环境介导肿瘤耐药性研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2012, 35(1): 53-56.
- [5] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. Science, 2020, 368(6494): 973-980.
- [6] HEYMANN C J F, BARD J M, HEYMANN M F, et al. The intratumoral microbiome: characterization methods and functional impact[J]. Cancer Lett, 2021, 522: 63-79.
- [7] JIANG S, ZHANG S M, LANGENFELD J, et al. Mycoplasma infection transforms normal lung cells and induces bone morphogenetic protein 2 expression by post-transcriptional mechanisms[J]. J Cell Biochem, 2008, 104(2): 580-594.
- [8] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and

- adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416.
- [9] BERTOCCHI A, CARLONI S, RAVENDA P S, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 708-724. e11.
- [10] CLARRIDGE J E 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(4): 840-862.
- [11] LAGIER J C, DUBOURG G, MILLION M, et al. Culturing the human microbiota and culturomics[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16: 540-550.
- [12] YU T C, GUO F F, YU Y N, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563. e16.
- [13] ZHANG S, YANG Y Z, WENG W H, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 14.
- [14] GELLER L T, 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.
- [15] GELLER L T, STRAUSSMAN R. Intratumoral bacteria may elicit chemoresistance by metabolizing anticancer agents [J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(1): e1405139.
- [16] KATHAWALA R J, GUPTA P, ASHBY C R Jr, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 18: 1-17.
- [17] GONZÁLEZ-SARRÍAS A, MIGUEL V, MERINO G, et al. The gut microbiota ellagic acid-derived metabolite urolithin A and its sulfate conjugate are substrates for the drug efflux transporter breast cancer resistance protein (ABCG2/BCRP) [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(18): 4352-4359.
- [18] LIU D Y, HU Y, GUO Y, et al. Mycoplasma-associated multidrug resistance of hepatocarcinoma cells requires the interaction of P37 and Annexin A2[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184578.
- [19] MOHINDROO C, HASANOV M, ROGERS J E, et al. Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(15): 5041-5050.
- [20] KESH K, MENDEZ R, ABDELRAHMAN L, et al. Type 2 diabetes induced microbiome dysbiosis is associated with therapy resistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 75.
- [21] PANEBIANCO C, VILLANI A, PISATI F, et al. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in *in vitro* and *in vivo* models[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113163.
- [22] DENG X M, LI Z F, LI G, et al. Comparison of microbiota in patients treated by surgery or chemotherapy by 16S rRNA sequencing reveals potential biomarkers for colorectal cancer therapy[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1607.
- [23] CHANG C W, LEE H C, LI L H, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 386.
- [24] OH H J, KIM J H, BAE J M, et al. Prognostic impact of *Fusobacterium nucleatum* depends on combined tumor location and microsatellite instability status in stage II/III colorectal cancers treated with adjuvant chemotherapy [J]. *J Pathol Transl Med*, 2019, 53(1): 40-49.
- [25] SHI Y Y, ZHENG W X, YANG K T, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20192282.
- [26] MONTALBAN-ARQUES A, KATKEVICIUTE E, BUSENHART P, et al. Commensal *Clostridiales* strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(10): 1573-1588. e7.
- [27] MATSON V, FESSLER J, BAO R Y, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108.
- [28] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671.
- [29] DI MODICA M, GARGARI G, REGONDI V, et al. Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2195-2206.
- [30] PAL S K, LI S M, WU X W, et al. Stool 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.
- [31] 张碧华, 邵晖, 叶爱军, 等. 参麦注射液辅助治疗恶性肿瘤的快速卫生技术评估[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(7): 867-870.
- [32] 张丽娜, 周畅均, 胡立玫, 等. 红景天苷的提取工艺和抗肿瘤药理作用研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(9): 1145-1147, 1152.
- [33] 李存雅, 付淑娟, 李芸, 等. 中医药调节肠道菌群及其代谢产物在肝癌发生发展中的免疫机制研究进展[J]. *肝癌电子杂志*, 2022, 9(1): 61-64.
- [34] 范奎, 马胜男, 曹芳. 中医药调节肠道菌群对结直肠癌治疗的临床价值[J]. *中医学学报*, 2021, 49(3): 110-114.
- [35] 钱祥, 傅晓璇, 陈卓, 等. 基于肿瘤内菌群微环境探讨中医药防治肿瘤新策略[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 6947-6951.
- [36] 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.
- [37] ZHANG X D, CHEN X K, GUO Y X, et al. Dual gate-controlled therapeutics for overcoming bacterium-induced drug resistance and potentiating cancer immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(25): 14013-14021.
- [38] KONG F L, FANG C, ZHANG Y, et al. Abundance and metabolism disruptions of intratumoral microbiota by chemical and physical actions unfreeze tumor treatment resistance[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(7): e2105523.

(收稿日期:2022-09-19 修回日期:2022-11-03)